

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS SCIENCES NATURELLES

PAR

René TRUHAUT

- 1^{re} THÈSE.** — Les effets biologiques du Thallium. Etude analytique, biochimique, pharmacodynamique et toxicologique.
- 2^e THÈSE.** — Mécanismes de fixation de l'anhydride carbonique par les êtres hétérotrophes. Carboxylation α et β .

Soutenues le 17 Juin 1952, devant la Commission d'examen.

MM. LAUGIER.....	Président
AUBEL	} Examineurs
Mlle LE BRETON.....	

Laboratoire de Toxicologie et d'Hygiène Industrielle
de la Faculté de Pharmacie de Paris

PARIS
DERMONT, ÉDITEUR
22, RUE DU FOUR, PARIS

1952



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550209_0041

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS SCIENCES NATURELLES

PAR

René TRUHAUT

1^{re} THÈSE. — Les effets biologiques du Thallium. Etude analytique, biochimique, pharmacodynamique et toxicologique.

2^e THÈSE. — Mécanismes de fixation de l'anhydride carbonique par les êtres hétérotrophes. Carboxylation α et β .

Soutenues le 17 Juin 1952, devant la Commission d'examen.

MM. LAUGIER.....	Président
AUBEL	} Examineurs
Mlle LE BRETON.....	

Laboratoire de Toxicologie et d'Hygiène Industrielle
de la Faculté de Pharmacie de Paris

PARIS
DERMONT, ÉDITEUR
22, RUE DU FOUR, PARIS

1952



FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

Doyen..... M. A. CHATELET

PROFESSEURS

G. JULIA	T Analyse supérieure et Algèbre supérieure.	CHRÉTIEN	T Chimie minérale.
A. DENJOY	T Théorie des fonctions.	P. DRACH	T Zoologie.
E. DARMOIS	T Enseignement de physique.	CHATELET	T Arithmétique et théorie des nombres.
R. LÉVY	T Physiologie comparée.	EPHRUSSI	T Génétique.
Mme RAMARD		WURMSER	T Biologie physico-chimique.
LUCAS	T Chimie organique.	BAUER	T Chimie - Physique.
FOCH	T Mécanique physique et expérimentale.	RIVIÈRE	T Géologie (P.C.B.).
PAUTHENIER	T Electrotechnique générale.	GAUTHERET	T Biologie végétale (P.C.B.).
DE BROGLIE	T Théories physiques.	LUCAS	Physique.
JOB	T Chimie générale.	A. THOMAS	T Evolution des êtres organisés.
PRENANT	T Anatomie et Histologie comparée.	ARNULF	Optique appliquée.
COMBES	T Physiologie générale.	M. MORAND	Physique.
GARNIER	T Géométrie supérieure.	SOLEILLET	Physique.
PÈRES	T Mécanique des fluides et applications.	FORTIER	T Mécanique expérimentale des fluides.
LAUGIER	T Physiologie générale.	DANJON	T Astronomie.
TOUSSAINT	T Technique aéronautique.	FROMAGEOT	T Chimie biologique.
M. CURIE	T Physique (P.C.B.).	LAPORTE	T Physique générale et radioactivité.
G. RIBAUD	T Hautes températures.	JANET	T Mathématiques générales.
CHAZY	T Mécanique analytique et mécanique céleste.	PETIT	T Biologie maritime.
CROZE	T Physique théorique et physique céleste.	QUENEY	T Météorologie et dynamique atmosphérique.
DUPONT	T Théories chimiques.	GALLIEN	Biologie animale (P.C.B.).
VALIRON	T Calcul différentiel et calcul intégral.	EICHHORN	Biologie végétale (P.C.B.).
BARRABÉ	T Géologie structurale et géologie appliquée.	DE CUGNAC	Biologie végétale (P.C.B.).
VAVON	T Analyse et mesures chimiques.	Mlle CAUCHOIS	T Chimie - Physique.
G. DARMOIS	T Calcul des probabilités et physique mathématique.	THELLIER	Physique du globe.
J. BOURCART	T Géographie physique et géologie dynamique	AUDUBERT	Electrochimie.
AUBEL	T Chimie biologique.	L'HÉRITIER	Génétique.
Mme JOLIOT-CURIE	T Physique générale et radioactivité.	GRIVET	T Radio-électricité.
PLANTEFOL	T Botanique.	PONCIN	Mécanique des fluides.
CABANNES	T Recherches physiques.	THIRY	T Mécanique appliquée.
GRASSÉ	T Evolution des êtres organisés.	DUBREIL	Mathématiques générales.
PRÉVOST	T Chimie organique.	QUELET	Chimie (P.C.B.).
BOULIGAND	T Application de l'analyse à la géométrie.	CAGNIARD	Géophysique appliquée.
CHAUDRON	T Chimie appliquée.	CHAMPETIER	Chimie appliquée.
WYART	T Minéralogie.	CUVILLIER	Géologie structurale et géologie appliquée.
FEISSIER	T Zoologie.	JUNG	Petrographie.
MANGENOT	T Biologie végétale.	TRILLAT	Physique (P.C.B.).
P. AUGER	T Physique quantique et relativité.	WIEMANN	Chimie (P.C.B.).
MONNIER	Physiologie générale.	LICHNEROWICZ	Mathématiques générales.
PIVETEAU	T Géologie.	JACQUINOT	
ROCARD	T Physique.	VASSY	Physique de l'atmosphère.
H. CARTAN	T Mathématiques (E.N. Supérieure).	DESTOUCHES	Théories physiques.
SCHAEFFER	T Physiologie des fonctions.	M. PRUVOST	T Géologie.
LAFFITTE	T Chimie générale.	AMIEL	Chimie (P.C.B.).
FAVARD	T Mécanique générale.	HOCART	Minéralogie.
COULOMB	T Physique du globe.	MACHEBEUB	Microbiologie.
Mlle COUSIN	T Biologie animale (P.C.B.).	J.P. MATHIEU	Physique (P.C.B.).
		COUTEAUX	Biologie animale (P.C.B.).
		MAY	Biologie animale (P.C.B.).
		CHOCQUET	Calcul différentiel.
		FELDMANN	Biologie (P.C.B.).
		GUINIER	Physique (P.C.B.).
		JOST	Biologie.

Secrétaire général Ch. MONIER

LES EFFETS BIOLOGIQUES DU THALLIUM

Étude analytique, biochimique, pharmacodynamique
et toxicologique

par

René TRUHAUT

Maître de Conférences à la Faculté de Pharmacie de Paris

INTRODUCTION

Depuis sa découverte par Crookes (72 et 73) en 1861, le thallium a suscité un nombre considérable de travaux. L'une des raisons de l'attention portée à cet élément réside dans ses propriétés physiques et chimiques tout à fait spéciales, dont certaines le rapprochent des métaux lourds, comme l'argent, le mercure et surtout le plomb, alors que d'autres l'apparentent aux métaux alcalins. C'est pour souligner une telle diversité de caractères que Dumas (87) l'avait désigné des noms évocateurs « d'ornithorynque des métaux » ou de « métal paradoxal ».

Dans le domaine biologique, le thallium s'est également révélé posséder des propriétés d'un grand intérêt. Dès 1863, Lamy (149 et 150) signalait sa haute toxicité dont l'étude a depuis donné lieu à une foule de publications relatives soit à des observations sur l'homme, soit aux résultats d'expériences sur l'animal. Ce qui ressort de toutes ces recherches, c'est la multiplicité des effets provoqués par le thallium. On est ainsi conduit à penser que cet élément doit agir sur divers récepteurs physiologiques ou biochimiques. De ce point de vue, les données bibliographiques sont malheureusement très rares, car

l'étude des mécanismes d'action biologique du thallium n'a été qu'à peine effleurée jusqu'ici. A défaut de constatations expérimentales décisives, les auteurs se sont le plus souvent bornés à émettre des hypothèses. Si l'on considère par exemple l'alopecie provoquée dans certaines conditions par le thallium, alopecie qui constitue d'ailleurs l'un des signes les plus caractéristiques de son action, deux théories principales sont en présence pour l'expliquer : l'une, soutenue par Buschke et ses collaborateurs (46), la rattache à des effets sur le système nerveux autonome et certaines glandes endocrines, la thyroïde en particulier; l'autre défendue surtout par Truffi (237, 242), la fait dépendre d'une action locale directe sur le système pileux. L'intérêt que l'on ne peut manquer d'accorder, *a priori*, à l'une et à l'autre de ces théories dépasse d'ailleurs singulièrement le cadre des effets alopeciant. Une action s'exerçant par l'intermédiaire du système nerveux autonome, comme le suppose la première, entraîne fatalement des effets secondaires se manifestant à différents niveaux et l'on peut alors espérer utiliser le thallium comme agent pharmacodynamique. Ce serait là un nouvel exemple de l'emploi d'un poison comme moyen d'étude en physiologie. Dans la seconde hypothèse, une action s'exerçant directement sur un type cellulaire doit traduire une affinité du métal pour tel ou tel substrat conditionnant son interférence dans un ou plusieurs processus biochimiques, blocage d'un système enzymatique fondamental par exemple. La démonstration d'un tel effet aurait non seulement l'intérêt de découvrir un mécanisme d'action, mais encore mettrait à la disposition des biochimistes un outil comparable aux fluorures ou aux cyanures par exemple.

Chacune de ces deux hypothèses conduit donc à envisager des recherches *a priori* fructueuses, soit sur le plan pharmacodynamique, soit sur le plan biochimique. C'est dans cet esprit que nous avons abordé le présent travail de toxicologie biologique.

La première partie sera consacrée à un rappel sommaire des principales propriétés du thallium et de ses sels ayant un intérêt biologique, en y joignant certaines observations personnelles sur le double plan chimique et physiologique.

Dans une deuxième partie, nous exposerons les résultats que nous avons obtenus dans l'étude, sur diverses espèces animales, des effets provoqués par des doses toxiques du métal. En présence des renseignements assez divergents relevés dans la bibliographie, nous avons tout d'abord déterminé ces dernières de façon précise chez la Souris. Nous avons ensuite étudié, chez d'autres espèces animales, les effets sur la croissance et le

maintien de l'équilibre pondéral, tout en observant l'apparition et l'évolution de divers symptômes et tout spécialement des effets alopéciant. Nous avons essayé de compenser les divers phénomènes toxiques par administration de différents composés, la plupart d'origine biologique. Parallèlement, nous avons recherché si le thallium exerçait une influence sur les taux de certains constituants chimiques du sang dont les variations auraient pu permettre de remonter à un mécanisme d'action. Nous avons en outre procédé à l'étude histologique des divers organes pour essayer de mettre en évidence des lésions anatomo-pathologiques susceptibles d'expliquer les troubles observés. Pour les raisons indiquées plus haut, une attention toute spéciale a été accordée aux glandes endocrines. Nous avons tout d'abord étudié le fonctionnement de la thyroïde en prenant comme tests, en dehors du test histo-physiologique, les modifications pondérales de la glande et les variations du métabolisme basal. L'action inhibitrice sur le cycle œstral des Rongeurs a fait ensuite l'objet de nos investigations qui ont eu pour but de préciser jusqu'à quel degré l'hypophyse et l'ovaire intervenaient dans les phénomènes observés.

Dans une troisième partie, après avoir effectué l'étude critique sommaire des techniques antérieurement proposées, nous exposerons la méthode spectrographique originale que nous avons établie pour le dosage de petites quantités de thallium dans les milieux biologiques, puis nous présenterons les résultats qu'elle nous a permis d'obtenir dans l'étude des localisations et des modalités d'élimination du métal. Nous discuterons ensuite la signification de nos constatations pour la compréhension des effets biologiques de ce dernier.

Dans une quatrième partie, nous envisagerons les effets du thallium à l'échelle cellulaire. Partant du fait que les effets alopéciant sont communs au thallium et aux rayons X, nous nous sommes tout d'abord demandé si l'analogie d'action avec ces agents physiques ne relevait pas d'un mécanisme identique. Nous avons été conduit ainsi à étudier, entre autres, l'influence des sels de thallium sur les mitoses des méristèmes radiculaires d'*Allium Cepa* choisis comme matériel d'expérience, en complétant nos observations par une expérimentation sur un tissu animal.

Sur le plan enzymologique, nous avons ensuite étudié l'influence du thallium sur la respiration in vitro de la levure et de divers tissus animaux et sur certains systèmes enzymatiques nous ayant paru plus spécialement importants à considérer (succinodéshydrogénase, désaturase, cholinestérases, phosphatases...). Dans ce cas encore, nous avons examiné l'action

antagoniste éventuelle de différentes substances et en particulier de composés présents dans la cellule vivante.

Dans une cinquième partie, nous aborderons l'étude des effets pharmacodynamiques du thallium, au sujet desquels, si l'on met à part l'action antisudorale jadis utilisée en thérapeutique, la bibliographie ne fournit aucune donnée précise. Seul Dixon (82) en 1927 avait indiqué, sans d'ailleurs joindre aucun détail expérimental, que, chez les animaux intoxiqués par ce métal, on pouvait mettre en évidence une hyperexcitabilité du système sympathique, à laquelle, comme nous l'avons déjà dit, certains auteurs rapportent les effets du thallium. Il nous a paru intéressant de vérifier si le thallium méritait bien la dénomination de « strychnine du sympathique » qui lui a été souvent donnée à la suite de la courte note de Dixon. Nous avons, dans ce but, étudié ses effets sur les systèmes sympathique et parasympathique en examinant, à côté des variations de leur excitabilité, les modifications cardio-vasculaires éventuellement présentes chez l'animal soumis à son action. Nous avons été ainsi amené à reconnaître une action purement musculaire sur les fibres des vaisseaux et du cœur et à étendre, par suite, nos investigations à divers organes à fibres musculaires lisses ou striées. Parallèlement, en dehors d'essais de neutralisation des effets observés par divers composés pour la plupart d'origine biologique, nous avons examiné l'influence du thallium sur l'activité de divers agents pharmacodynamiques et en particulier de l'adrénaline, ce qui nous a conduit à envisager une interférence du métal dans les processus biochimiques présidant à la destruction oxydative du médiateur chimique.

Dans nos conclusions, après avoir dégagé les données nouvelles apportées par nos résultats relatifs au thallium, nous soulignerons l'intérêt que nous paraît présenter pour l'étude des modalités et des mécanismes d'action des substances toxiques en général la double orientation biochimique et pharmacodynamique que nous avons donnée à nos recherches.

Notre travail a été réalisé pour la plus grande part au Laboratoire de Toxicologie de la Faculté de Pharmacie de Paris, dirigé par M. le Doyen Fabre dont nous sommes fier d'être l'élève et qui nous a prodigué, en toutes occasions, conseils et encouragements pour la poursuite de nos recherches. Il est pour nous bien plus qu'un Maître; nous sommes heureux de lui redire ici notre profonde et respectueuse affection.

Nous exprimons nos remerciements à M. le Professeur Laugier qui nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse ainsi qu'à M. le Professeur Aubel et à M^{lle} Le Bre-

ton qui ont bien voulu faire partie de notre Jury. A M^{lle} Le Breton, nous tenons à dire bien simplement notre amicale gratitude pour les précieux conseils qu'elle nous a donnés.

C'est enfin pour nous un agréable devoir de dire notre reconnaissance à M^{lle} Beauvallet et à M. Quevauviller qui nous ont guidé dans l'accomplissement de la partie pharmacodynamique de nos recherches.

PREMIÈRE PARTIE

GÉNÉRALITÉS SUR LE THALLIUM ET SES DÉRIVÉS

Dans cette mise au point de nos connaissances actuelles sur les effets biologiques du thallium, nous commencerons par rappeler les propriétés physiques ou chimiques du métal et de ses sels présentant un intérêt pour l'étude ou la compréhension des phénomènes.

CHAPITRE PREMIER

PROPRIÉTÉS PHYSIQUES ET CHIMIQUES DU THALLIUM ET DES SELS

Le thallium, placé dans la classification périodique des éléments entre le mercure et le plomb, a été découvert grâce au spectroscope. Au mois de mars de l'année 1861, le chimiste anglais Crookes (72), annonçait dans « *Chemical News* » qu'un dépôt sélénifère et tellurifère provenant d'une fabrique d'acide sulfurique, soumis à l'analyse spectrale, lui avait présenté une raie verte très brillante, inconnue jusqu'alors, révélant l'existence d'un nouvel élément que les réactions chimiques tendaient à faire considérer comme un métalloïde appartenant probablement au groupe du soufre. Dans une seconde note,

publiée en mai de la même année (73), Crookes proposait pour l'élément nouveau, qu'il avait retrouvé dans un échantillon de soufre de Lipari et dans une pyrite d'Espagne, le nom de thallium, tiré du mot grec *θαλλος* ou du mot latin « thallus », fréquemment employés pour exprimer la riche teinte verte d'une végétation jeune et vigoureuse. L'année suivante, Lamy (147 et 148) parvenait à isoler le nouvel élément à l'état de pureté dans les boues des chambres de plomb servant à la fabrication de l'acide sulfurique et à démontrer qu'il s'agissait non d'un métalloïde, mais d'un métal dont il effectua une étude très approfondie (149) qui reste un modèle du genre. Il soulignait en particulier ses affinités multiples, d'une part avec le plomb, d'autre part avec les métaux alcalins dans la famille desquels il n'hésitait pas à le ranger. A la fin de 1862, Dumas (87) pouvait écrire, dans son rapport au thallium, « que le métal était destiné à faire époque dans l'histoire de la chimie par l'étonnant contraste qui se manifeste entre ses caractères chimiques et ses propriétés physiques », et, à cette même occasion, le qualifiait, comme nous l'avons déjà dit, du nom d'ornythorinque des métaux.

PROPRIÉTÉS PHYSIQUES.

Comme le plomb, c'est un métal lourd (densité 11,85; poids atomique : 204,39), de faible dureté, à bas point de fusion (302°) et commençant à se volatiliser un peu au-dessus de ce dernier. Cette volatilité se retrouve dans les halogénures; il faut s'en souvenir lors de la recherche toxicologique.

A l'analyse polarographique, son potentiel demi-onde est, en milieu neutre ou acide, situé vers $-0,50$ V (pour la valence I), proche de ceux du plomb ($-0,46$ V) d'une part et du cadmium ($-0,68$ V) d'autre part. Il conserve sa valeur en milieu alcalin, contrairement aux éléments précités (Pb : $-0,81$ V; Cd : $-0,80$ V), ce qui permet sa séparation.

Son spectre d'arc présente une raie verte dans le visible (λ : $5.350,5 \text{ \AA}$) et plusieurs raies dans l'ultra violet (λ 3.775,7 $\text{\AA}$; λ 3.119,2 $\text{\AA}$; λ 3.229,8 $\text{\AA}$; λ 2.767,9 $\text{\AA}$, parmi les plus intenses). Ces diverses raies ont été utilisées par différents auteurs pour le dosage du métal. La raie verte est particulièrement sensible. D'après les évaluations de Lamy (147), il suffit de $1/50 \text{ }\mu\text{g}$ dans un composé pour donner une coloration verte à la flamme pâle du gaz.

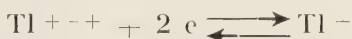
PROPRIÉTÉS CHIMIQUES.

Le thallium manifeste deux degrés de valence dans ses combinaisons :

1. — A la valence 1 correspond l'oxyde thalleux O Tl qui s'unit à l'eau pour former l'hydroxyde thalleux $(\text{HO}) \text{Tl}$ cristallin, jaune, soluble dans l'eau, ayant les propriétés d'une base très forte comparable aux hydroxydes alcalins. En dérivent les sels thalleux, en général anhydres et pour la plupart solubles dans l'eau; en particulier, le carbonate, le sulfate et, à un moindre degré, le phosphate sont solubles, contrairement aux sels correspondants du plomb. En revanche, le chlorure et surtout l'iodure sont très peu solubles (par litre d'eau distillée à 20° : 3 g 20 pour le premier et 0 g 064 pour le second).

2. — A la valence 3 correspondent l'oxyde thallique O_3Tl_2 et l'hydroxyde thallique $(\text{OH})_3\text{Tl}$ brun, base faible insoluble dans l'eau et aussi, contrairement à l'hydroxyde d'aluminium, dans les lessives alcalines. En dérivent les sels thalliques.

Le système sel thallique/sel thalleux,



étant caractérisé par un potentiel normal élevé (1,22 V à pH 0; 0,8 V en milieu ClH N), il en résulte que les sels thalliques sont des oxydants énergiques qu'un grand nombre de réactifs peuvent réduire, tandis que, pour oxyder les sels thalleux, il faut recourir aux oxydants très forts comme le brome en milieu acétique. En fait, l'influence de la chaleur sèche suffit souvent à faire passer les sels thalliques à l'effet de sels thalleux. Les sels thalliques sont en outre très fortement hydrolysés par l'eau qui en précipite la majeure partie du métal à l'état d'hydroxyde thallique.

La solubilité des halogénures thalliques dans l'éther a été parfois appliquée à l'extraction et à la concentration du métal dans les milieux biologiques.

PRINCIPALES RÉACTIONS ANALYTIQUES DES SELS DE THALLIUM

SELS THALLEUX.

1. — Les alcalis, l'ammoniaque et les carbonates alcalins ne donnent aucun précipité dans les solutions de sels thalleux.

2. — L'hydrogène sulfuré et les sulfures alcalins donnent, en milieu neutre ou alcalin, un précipité noir de sulfure STl_2 soluble dans les acides en deçà de pH 2.

3. — Les iodures alcalins donnent un précipité d'iodure thalleux I Tl jaune orangé, très peu soluble dans l'eau. Avec Boudène (243 bis) nous avons fait appel à cette réaction pour précipiter quantitativement le thallium en utilisant l'iodure de plomb comme entraîneur. Cette réaction, effectuée en milieu

alcoolique, a été appliquée à la détection histochimique du thallium par Barbaglia (14), et, plus récemment, par Sebryuns et Lagasse (216).

4. — L'addition d'une solution iodo-iodurée, puis d'une trace d'un sel alcaloïde, fait apparaître un précipité cristallin. D'après Wachsmuth (253), l'iode transforme Tl^+ en Tl^{+++} qui fournit ensuite un iodothallate précipitant les alcaloïdes sous forme d'une combinaison répondant à la formule



5. — Les chromates alcalins fournissent un précipité de chromate thalleux $CrO_4 Tl_2$ jaune insoluble dans l'eau et l'acide acétique, soluble dans les acides forts.

6. — La dithizone ou diphénylthiocarbazone, en solution dans le tétrachlorure de carbone et en milieu ammoniacal (pH : 9), fournit une combinaison soluble en rose dans le solvant. Cette réaction a été appliquée, soit à l'extraction, soit au dosage du thallium dans les milieux biologiques. On opère en présence de cyanure alcalin et de citrate d'ammonium pour éviter les interférences d'autres métaux. Le plomb doit être éliminé au préalable.

7. — L'amide thioglycolique du β aminonaphtalène (thionamide), $C_{10}H_7NH - CO - CH_2 - SH$, utilisé en solution acétonique, donne un précipité jaune citron renfermant 48,6 p. 100 de thallium. Cette réaction, découverte par Berg et Fahrenampf (23), est fournie par beaucoup d'autres ions métalliques, mais, en opérant en milieu alcalin et en présence d'ions tartrique et cyanhydrique, seul le thallium monovalent précipite. On peut, par suite, s'en servir pour un dosage gravimétrique ou iodimétrique après dissolution du précipité en milieu acéto-sulfurique. Nous avons tenté d'appliquer cette réaction au dosage du thallium dans les milieux biologiques. Malheureusement, si elle donne d'excellents résultats pour des concentrations supérieures au mg par ml, elle n'est pas suffisamment sensible pour être appliquée à la détermination des concentrations considérablement inférieures rencontrées dans les produits biologiques au cours des intoxications.

SELS THALLIQUES.

Nous soulignerons les principales différences avec les sels thalleux :

1. — Les alcalis et l'ammoniaque précipitent de l'hydroxyde thallique $(OH)_3Tl$.

2. -- Les iodures alcalins précipitent en mélange brun d'iode et d'iodure thalleux



Le dosage de l'iode libéré par l'hyposulfite de sodium permet de remonter au taux de thallium. Mais il faut bien souligner qu'un tel procédé n'est pas spécifique.

*
**

Parmi les propriétés physiques, chimiques et analytiques que nous venons d'énoncer rapidement, certaines nous paraissent plus spécialement importantes à souligner du point de vue biologique.

1. — *L'affinité du métal pour le soufre*, qui a fait d'ailleurs utiliser les sels de thallium en milieu alcalin et à chaud pour caractériser ce métalloïde dans les protéides (261) et qui a conduit divers auteurs, entre autres Munch, Ginsburg et Nixon (172), Bodganov et Lasko (31), et Caluzzi (59), à proposer comme antidotes du métal divers produits soufrés, et en particulier l'hyposulfite de sodium, dont l'effet protecteur est d'ailleurs mis en doute par d'autres auteurs, entre autres par Buschke et ses collaborateurs (4) et par Sapienza (209).

De ce point de vue, nous avons examiné l'action sur les sels de thallium monovalent du dimercapto-2-3-propanol ou British antilewisite (B.A.L.):



préconisé, à la suite des recherches classiques de Peters, comme antidote de nombreux métaux lourds.

Nous avons constaté la formation, en milieu neutre ou faiblement alcalin, d'un précipité jaune soluble en milieu acide à partir de pH 5,4. Pour l'isoler, nous avons, supposant à priori une réaction entre 1 molécule de B.A.L. et 2 molécules d'acétate thalleux, fait agir 2,50 g de B.A.L., dissous dans environ 200 ml d'eau distillée, sur 10,50 g d'acétate thalleux dissous dans 50 ml d'eau distillée. Le précipité a été filtré sur Buchner et séché à l'étuve à 40°.

L'analyse a fourni les chiffres suivants, exprimés en grammes pour 100 g de produit brut :

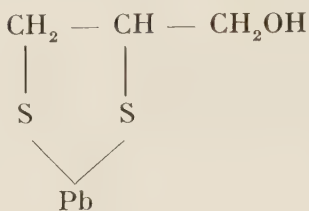
C : 7; H : 1,2; S : 12,2; TI : 76,7

qui cadrent avec la formule



Théorie: C : 6,8; H : 1,14; S : 12; TI : 77.

Dans les mêmes conditions, l'acétate de plomb fournit un précipité blanc répondant à la formule :



2. — *L'affinité pour l'iode*, qui a fait penser à une interférence dans le fonctionnement de la thyroïde et a conduit divers auteurs, entre autres Munch, Ginsburg et Nixon (172), et Hykes et Diakov (129), à préconiser comme antidotes les iodures alcalins.

3. — *Les analogies des composés du thallium monovalent avec les dérivés alcalins correspondants* : simplicité du spectre de flamme; solubilité dans l'eau et basicité de l'hydroxyde thalleux; solubilité dans l'eau relativement forte de la plupart des sels, et en particulier du sulfate, du carbonate et à un moindre degré, du phosphate; insolubilité du chloroplatinate et du picrate.

4. — *Les analogies des composés du thallium trivalent avec les composés correspondants de l'aluminium et du fer ferrique* : insolubilité dans l'eau et solubilité dans les acides forts de l'hydroxyde $(\text{HO})_3\text{Tl}$.

5. — *Les analogies avec le plomb* : propriétés physiques très voisines; faibles solubilités dans l'eau du chlorure, du chromate et surtout de l'iodure thalleux; insolubilité du sulfure; dépôt à l'anode de O_3Tl_2 par électrolyse en milieu azotique; formation, ainsi que nous l'avons démontré, d'une combinaison insoluble avec le B.A.L. En revanche, la solubilité du carbonate, du phosphate et du sulfate différencie nettement les deux éléments.

Nous ajouterons que les sels de thallium, contrairement aux sels de plomb, ne coagulent pas les matières protéiques. Cette propriété, qui ne paraît pas avoir été signalée dans la littérature scientifique, mérite d'être soulignée en raison de ses conséquences biologiques.

CHAPITRE II

LES EFFETS TOXIQUES DU THALLIUM

Les premières observations sur la toxicité du thallium ont été faites par Lamy sur lui-même. Dans une note accompagnant une publication sur les propriétés du métal (149), il écrivait en 1863 : « Comme, dans une étude où tout est nouveau, « on ne doit rien omettre de ce qui peut jeter quelque lumière « sur le sujet, on me permettra de dire que le thallium et ses « composés ne me paraissent pas complètement sans danger « sous le rapport des effets toxiques. Après trois mois de recher- « ches les plus soutenues et les plus laborieuses pendant les- « quels je respirai et goûtai beaucoup trop des composés du « nouveau métal, je ressentis dans tout le corps des douleurs « sourdes, accompagnées d'une lassitude extrême, et *j'eus le « regret de voir tomber rapidement mes cheveux*. Ces effets « que je ne puis attribuer qu'à une sorte d'empoisonnement « disparurent peu à peu avec du repos et les précautions que « je pris dans mes travaux ultérieurs. »

Il eut alors l'idée d'expérimenter le sulfate de thallium sur l'animal (Chien, Poule et Canard) et conclut (150) que ce sel était un poison énergique, provoquant, comme symptômes principaux, des douleurs intestinales et une paralysie plus ou moins complète des membres inférieurs. Presque en même temps, Paulet (179) souligna que le thallium devait être rangé parmi les métaux les plus vénéneux, précisant qu'une très faible dose (50 mg), injectée par voie sous-cutanée au Lapin, pouvait entraîner la mort et insistant également sur l'apparition de troubles de la locomotion. Depuis cette époque, des observations extrêmement nombreuses ont été publiées, relatives, soit à des intoxications expérimentales chez l'animal, soit à des intoxications volontaires ou accidentelles chez l'homme. Elles ont donné lieu à des mises au point, parmi lesquelles nous citerons, entre autres, celles de Hartnack (118),

Ormerod (177), Buschke et Peiser (46, 47, 48, 49), Heyroth (123) et Prick et coll. (190).

Nous avons analysé ces diverses mises au point en nous reportant, lorsque cela était nécessaire, aux publications originales qui y étaient mentionnées. Nous avons pu ainsi dégager un certain nombre de faits relatifs à l'action toxique du thallium que nous allons essayer de résumer brièvement.

I. — LES DOSES TOXIQUES.

D'après Heyroth (123), qui cite les travaux de Buschke; Clavera et Guardolia; Gettler et Weiss; Iljin, Hofman, Melnikov et Avetisian; Koyanagi; Lutz; Munch; Munch et Silver; Newson, Loftus et Ward; Pardo-Castello, Mestre et Rio; Seitz; Swain et Bateman; Testoni; Ward..., les doses léthales per os varient de 6 à 40 mg par kg suivant l'espèce animale envisagée. Parmi les données ayant une certaine précision, nous mentionnerons celles de Gettler et Weiss (107), d'après lesquelles la dose léthale chez le chien est de 12 à 15 mg par kg, et celles de Munch (171) qui donne le tableau suivant concernant le pourcentage de mortalité chez le Rat en fonction de la dose en mg par kg de sulfate de thallium :

<i>Dose en mg/kg</i>	<i>Pourcentage de mortalité</i>
—	—
10	0
15	12
20	37
25	73
35	100

Par ailleurs, Vuillaume, Dufour et Rullier (260) ont déterminé la dose léthale 50 du sulfate de thallium administré par voie orale chez deux autres espèces. Ils indiquent les chiffres de 20 à 25 mg par kg pour le Campagnol et de 16 mg par kg pour le Cobaye.

Pour ce qui est des doses léthales par d'autres voies, et en particulier les voies sous-cutanée et intraveineuse, les indications que l'on peut relever dans la bibliographie ne sont pas très précises. Il faut cependant citer un travail de Vuaille (252), dans lequel cet auteur donne, comme moyenne générale d'un certain nombre d'essais, les doses léthales suivantes pour les animaux à sang chaud :

	Doses provoquant la mort en 2 jours.	Doses administrées en plusieurs fois espacées provoquant la mort en 2 mois.
Voie hypodermique	25 à 30 mg	12 à 15 mg
Voie gastrique	60 à 80 mg	25 à 35 mg

Mais il s'agit plutôt d'une appréciation que d'une détermination vraiment quantitative, comme le souligne d'ailleurs l'auteur lui-même.

Dans ces conditions, nous avons jugé utile d'effectuer, au moins chez une espèce animale, en l'occurrence la Souris, la détermination des doses léthales par les différentes voies à l'aide d'une méthode précise. Nos résultats, de ce point de vue, seront exposés dans la deuxième partie de ce travail.

II. — SYMPTOMES DE L'INTOXICATION PAR LE THALLIUM

Ils sont extrêmement polymorphes et beaucoup sont irréguliers. En outre, ils varient quelque peu avec les conditions d'intoxication. Nous citerons les plus caractéristiques en tenant compte, pour certains d'entre eux, des observations que nous avons pu faire personnellement, au cours d'une expérimentation portant sur plusieurs centaines d'animaux.

1° *L'inappétence*, déjà observée par Lamy, se retrouve de façon à peu près constante. Elle s'accompagne d'un *amaigrissement marqué*, apparaissant le plus souvent de façon brutale dans la phase prémortelle. Nous reviendrons plus longuement sur ce point dans un chapitre ultérieur.

2° La croissance des jeunes animaux est ralentie. Les troubles porteraient, entre autres, d'après Buschke et ses collaborateurs (41, 43, 54), dont les observations à cet égard ont été confirmées par Dal Collo (76) et Fanton (93), sur les processus d'ossification et l'on pourrait observer, chez le Rat soumis à l'intoxication chronique par le thallium, des lésions *osseuses* analogues à celles qui caractérisent le rachitisme ou l'ostéomalacie. Selon Spitzer (224), les petits allaités par des femelles soumises à l'action du thallium présenteraient des modifications osseuses analogues.

Buschke et ses collaborateurs (43) rattachent ces troubles à un bouleversement du métabolisme calcique causé par une atteinte des parathyroïdes qu'admet aussi Bernhardt (24). La croissance des dents serait également diminuée d'après Urabe (24). Enfin, d'après Karnofsky, Ridgway et Patterson (137 *bis*), l'injection de thallium monovalent dans le sac vitellin de l'œuf de Poule fécondé et soumis à incubation provoque chez l'embryon l'apparition d'une achondroplasie généralisée traduisant une interférence du toxique dans le développement du squelette.

Chez les Batraciens, d'après Buschke et ses collaborateurs (42), qui tirent argument de cette constatation en faveur d'une atteinte spécifique de la thyroïde, le thallium empêcherait la métamorphose.

3° Dans la phase terminale de l'intoxication, s'observe presque toujours de la *sialorrhée*, ainsi que l'avaient noté Pozzi et Courtade (187), au cours de l'expérimentation des sels de thallium contre la syphilis humaine. Cet effet, qui fait penser à une excitation du parasympathique, s'oppose, de ce point de vue, à l'action antisudorale exercée par les sels de thallium, préconisés pour cette raison à la fin du siècle dernier contre les sueurs nocturnes des phthisiques par divers cliniciens français, et en particulier par Combemale (66), Huchard (126) et Vassaux (248). Buschke (36), qui a étudié cette action antisudorale, la considère comme la conséquence d'une excitation du sympathique.

4° *Les symptômes gastro-intestinaux* sont beaucoup moins réguliers; on observe, en dehors des vomissements, tantôt de la constipation, comme l'avait, par exemple, déjà noté Lamy, tantôt au contraire de la diarrhée (Swain et Bateman) (230). A doses d'intoxication aiguë, ces symptômes s'accompagnent chez l'homme de douleurs abdominales parfois extrêmement violentes (Jeanselme) (134). A l'autopsie, les muqueuses digestives, et tout spécialement la muqueuse intestinale, apparaissent très congestionnées (Swain et Bateman (230), Ward (254).

5° Comme les autres métaux lourds, mais de façon beaucoup plus irrégulière, le thallium a tendance à faire apparaître des *symptômes d'insuffisance rénale* (oligurie, albuminurie...) avec lésions de néphrite, ainsi que l'ont noté, entre autres, Swain et Bateman (230) chez le Chien, Ward (254) chez le Mouton, Arijewitsch (7), Gettler et Weiss (107), Moeschlin, Zollinger et Luthy (170) chez l'Homme.

6° *Des troubles respiratoires* se manifestent de façon à peu près constante dans la phase terminale des intoxications. Lamy

notait déjà la respiration oppressée des animaux traités par le sulfate de thallium et Paulet spécifiait que la mort se produisait par asphyxie. Nous avons pu, à la suite de divers auteurs, et en particulier de Curci (75) et Vuaille (252), faire des constatations analogues. Le Chien paraît très sensible. Lors d'une intoxication consécutive à l'absorption per os de 25 mg/kg de sulfate de thallium, nous avons vu le nombre des inspirations s'abaisser de 30 à la minute aux environs de 10. Elles devenaient, par ailleurs, longues, plaintives et accompagnées de tremblements nerveux, les expirations étant saccadées et bruyantes. L'animal, qui présente, par ailleurs, assez souvent du catarrhe oculo-nasal, semble mal à l'aise et cherche une position qui lui permette de mieux respirer. L'administration d'oxygène n'exerce aucun effet; il semble donc s'agir d'un effet mécanique sur la respiration.

D'après Swain et Bateman (230), les poissons sont spécialement sensibles à ces effets respiratoires que l'on retrouve d'ailleurs chez l'homme.

7° *Troubles cardio-vasculaires.* — Divers auteurs, et en particulier Curci (75) et Koyanagi (145) chez la Grenouille et Lutz (157) chez les Mammifères, signalent un ralentissement des battements cardiaques. Toutefois, Swain et Bateman (230) ne notent aucun signe de défaillance cardiaque chez le Chien et le Crapaud et les cliniciens signalent, dans l'intoxication par le thallium chez l'homme, tantôt de la tachycardie (Greving et Gagel) (113), tantôt de la bradycardie (Matteuci (164), Prieto (191)). Notons que certains auteurs, et en particulier Schneider (21) et Mauro (165), ont observé des lésions de dégénérescence au niveau du myocarde.

Du point de vue des effets sur la pression artérielle, les indications que nous avons pu relever sont assez divergentes. Les uns, comme Curci (75), observent de l'hypertension, alors que d'autres, comme Koyanagi (145) chez l'animal et Prick et coll. (190) chez l'homme, notent au contraire de l'hypotension.

8° *Des troubles du système nerveux central* se manifestent en général, surtout à la phase terminale des intoxications. Ils consistent principalement en tristesse, somnolence et état de dépression générale aboutissant au coma précédant la mort. Chez l'homme, des symptômes psychiques, consistant en insomnie, délire, convulsions épileptiformes et parfois troubles démentiels, ont été signalés, entre autres, par Bachkevitch (10), Roger et Boudouresques (202) et par Prick et coll. (190).

9° *Des troubles oculaires* s'observent fréquemment; Ginsberg et Buschke (37), dont les observations ont été confirmées

par Mamoli (161 et 162), ont ainsi signalé, chez le Rat intoxiqué par le thallium, de la blépharite, de l'iritis et, chez environ 1 p. 100 des animaux, l'apparition de cataracte qu'ils relient, comme les symptômes osseux, à une atteinte des parathyroïdes. Chez l'homme, des cas de névrite optique ont été signalés dans l'intoxication par le thallium, entre autres par Kaps (137), Rube et Hendricks (205), Girot et M^{me} Braun (110) et Mahoney (160).

10° *La paralysie des membres postérieurs*, qui apparaît dans la phase terminale de l'intoxication, s'observe de façon à peu près constante. Elle paraît traduire des lésions de *polynévrite périphérique*. A côté de la paralysie, on note d'ailleurs des phénomènes d'hyperesthésie avec algies diffuses, à tel point que, dans certaines observations chez l'homme, les sujets intoxiqués ne peuvent même pas supporter la pression d'un drap sur les membres inférieurs, spécialement les pieds et les orteils (Roger et Booudouresques (202), et Prick et coll. (190)). Il est intéressant de mettre en parallèle avec ces symptômes les lésions des nerfs périphériques signalées, entre autres, par Greving et Gagel (114) et par Moeschlin, Zollinger et Luthy (170).

11° *Troubles des fonctions génitales*. — Un des effets les plus curieux du thallium est l'arrêt du cycle oestral qu'il provoque chez la Souris blanche, d'après Buschke et ses collaborateurs (57, 27). Cet effet est réversible; lorsqu'on cesse l'administration de thallium, le cycle réapparaît une à huit semaines après. Par ailleurs, on peut lever l'inhibition du cycle causée par le thallium en injectant de l'oestrone ou de l'hormone gonadotrope. Ces troubles de la fonction génitale ne paraissent pas en rapport avec des lésions des ovaires, ceux-ci conservant toujours leur intégrité anatomique. Il s'agit donc d'une inhibition fonctionnelle que Buschke et ses collaborateurs situaient au niveau de l'hypophyse ou de l'ovaire.

Les observations de Buschke et coll. ont été confirmées par Del Castillo (79). En revanche, Cox et Bodgerson (71) n'ont observé aucune action du thallium sur le cycle oestral chez le Rat.

Notons en faveur des constatations de Buschke que, chez la femme, d'après plusieurs observations, entre autres celles de Redlich (196), de Greving et Gagel (113), de Werner (259) et de Dell'Acqua (79 *bis*), l'intoxication par le thallium provoque également l'arrêt des règles.

Chez le mâle, d'après Buschke et Peiser (50), on note une perte de l'instinct sexuel avec atrophie des testicules et disparition de la spermatogénèse.

12° *Effets alopéciant*s. — Le symptôme le plus caractéristique de l'intoxication par le thallium, son signe pathognomonique, c'est l'alopecie qu'il provoque dans certaines conditions. Suivant les auteurs, la découverte de cet effet est attribuée à Combemale (66), à Giovannini (109) ou à Sabouraud (207), qui observèrent chez l'homme, en 1897 et 1898, des cas de chute totale des cheveux à la suite de l'administration de l'acétate de thallium dans un but thérapeutique. Une description spectaculaire d'une telle action a été donnée par Sabouraud, qui paraît en effet persuadé de l'avoir le premier constatée, en 1897. En réalité, ainsi que le prouvent les quelques lignes de Lamy que nous avons citées plus haut, c'est sans conteste ce dernier qui, dès 1863, a entrevu sur lui-même l'effet alopéciant du thallium, sans d'ailleurs, il est vrai, y prêter d'attention particulière. C'est, par suite, à Sabouraud que revient le mérite d'avoir mis en lumière cette action qui ne tarda pas à être utilisée en thérapeutique, spécialement contre les teignes. Elle fut ensuite presque totalement abandonnée au profit des rayons X, à cause de la toxicité du métal, surtout chez l'adulte, car, chez l'enfant, la marge entre les doses nécessaires pour obtenir la chute des poils et celles entraînant l'apparition des grands symptômes toxiques est beaucoup plus élevée (Flamm (97), Spitzer (224)) par suite, selon Berde (22), Vasarhelyi (245 et 247) et Buschke et coll. (56), de l'intervention du thymus.

La reproduction des effets alopéciant

s du thallium chez l'animal a été réalisée pour la première fois chez la Souris par Buschke (35 à 37). Cet auteur a ensuite montré que les animaux ne sont pas également sensibles; d'après lui, la Souris et le Rat constituent un matériel de choix; le Cobaye, le Singe et le Chien réagissent moins bien et, chez les Oiseaux, la chute des plumes est très difficile à obtenir*. Buschke a souligné, en outre, que, de tous les modes d'administration, l'ingestion par voie buccale est le plus efficace. Ces constatations ont été confirmées et étendues à d'autres espèces animales, entre autres par Bettmann (26), Nobl (174) et Vignolo-Lutati (250).

Pour fixer les idées, si nous considérons le cas du Rat, après administration de 10 à 14 mg de thallium par kg, l'alopecie débute en général une semaine après l'administration du thallium et atteint son degré maximum au bout de 15 à 20 jours, mais, ainsi que nous aurons l'occasion de le préciser, elle est loin d'être toujours totale. Après une période de trois ou quatre

* Dans leurs expériences sur l'œuf de Poule incubé, Karnofsky et coll. (137 bis) ont noté que, aux doses expérimentées, le thallium ne paraissait pas inhiber la pousse des plumes chez l'embryon.

semaines, la pousse des poils recommence et serait même plus vigoureuse qu'avant (Maccari (159)). D'ailleurs, certains auteurs, et en particulier Buschke lui-même (38), Balbi (13), Davies (77), Dixon (82), Dowling (85), Solis Cohen (221), Abramowitz (1) et Freund (99), ont signalé un effet favorisant de petites doses de thallium sur la pousse des poils chez l'homme. Cooper et Engman (67) ont fait des constatations analogues chez le Rat (dose de thallium utilisée : 6 mg par kg).

Il faut bien souligner que les effets alopéciantes du thallium dépendent de toute une série de facteurs :

L'espèce, tout d'abord, a une influence considérable, au moins dans le cas des animaux adultes. Comme nous aurons l'occasion de le souligner à nouveau en exposant nos résultats personnels, chez le Rat et le Lapin adultes, ces effets sont obtenus de façon très irrégulière. En revanche, le Lapin angora et le Mouton réagissent beaucoup plus régulièrement, d'après Iljin et ses collaborateurs (130).

L'âge des animaux a, comme nous le verrons également, une nette influence, la sensibilité étant maxima dans le jeune âge.

Le *sex*e lui-même intervient, les mâles étant en général plus sensibles.

Le régime paraît également jouer un rôle important, d'après Hofman (124) et Levkovitch (156), entre autres, ce qui laisse supposer un effet protecteur de certains facteurs alimentaires. D'après Bletti (28), l'addition de 10 à 15 p. 100 de levure de bière au régime, empêcherait ainsi l'apparition de l'alopécie et aussi de la cataracte chez le Rat.

La nature du sel de thallium utilisé aurait, selon Iljin et ses collaborateurs (131), une importance secondaire, l'intensité de l'effet observé dépendant, avant tout, de la quantité de thallium administrée. Ces auteurs admettent même, contrairement aux indications antérieures de Buschke et Peiser (54 bis), que les dérivés du thallium trivalent sont pour la plupart actifs. D'après eux, dans le cas des dérivés organiques, certains groupements ($-\text{CH}_3$; $-\text{COOH}$) paraissent exalter l'effet pilotrope et augmenter la marge entre les doses alopéciantes et celles faisant apparaître les grands symptômes toxiques.

Comme il était logique, on a cherché à savoir si la peau et ses annexes, et tout spécialement le système pileux, étaient spécifiquement lésés sous l'effet du thallium. Les résultats de ce point de vue sont loin d'être unanimes. Si Truffi (237), Bernhard (24), Mamoli (162), Fiocco (95), Leigh (154), Hecke (120), Aramaki (6), Sannicandro (208), Sultanov (22) et, récem-

ment, Konigsbauer (144) et Thyresson (236), observent, soit chez l'homme, soit chez l'animal, des modifications histologiques, en revanche, divers auteurs, entre autres Buschke et ses collaborateurs (46) et Percival (180), ne trouvent aucune altération vraiment spécifique. Buschke et Markus (45) soulignent cependant la diminution marquée de la teneur en lipides de la peau.

III. — MÉCANISMES DE TOXICITE DU THALLIUM

Trois grandes théories sont en présence : la *théorie d'action endocrino-sympathique*, la *théorie d'action locale directe* et la *théorie d'action nerveuse*.

L'une d'entre elles, la théorie d'action locale directe, concerne spécialement les effets alopéciantes qui donnent à l'intoxication par le thallium son caractère spécifique, alors que les deux autres, bien qu'accordant à ces effets une grande attention, sont beaucoup plus générales.

THÉORIE D'ACTION ENDOCRINO-SYMPATHIQUE

Elle a été surtout soutenue par Buschke qui, avec ses collaborateurs, a consacré, de 1900 à 1940, la plus grande part de son activité scientifique à l'étude du mécanisme de l'action alopéciant du thallium. D'après lui, cette action s'exerce, de même que l'action antisudorale, par l'intermédiaire du système nerveux sympathique.

Il a constaté, en effet, que le thallium provoque une alopecie diffuse englobant tous les poils, sauf les poils sensoriels. Or, selon lui, alors que ces derniers sont sous la dépendance des nerfs crâniens, tous les autres sont innervés par le système sympathique. De même, chez l'homme, les cils et la tête des sourcils, innervés par les nerfs crâniens, résistent à l'intoxication par le thallium; seuls tombent la queue du sourcil et les cheveux qui, d'après Virchow, sont innervés par des filets du système sympathique.

Buschke et ses collaborateurs incriminent également une intervention des glandes endocrines. Ils font valoir, dans ce sens :

a) Les troubles de l'ostéogénèse et l'apparition de cataracte, rattachables, selon eux, à des altérations des parathyroïdes.

b) L'atteinte des glandes sexuelles traduite par l'inhibition du cycle oestral chez les Rongeurs femelles et la diminution plus ou moins marquée de la spermatogénèse accompagnant une baisse de l'instinct sexuel chez les animaux mâles.

c) L'atteinte de la thyroïde que traduit, selon eux, la suppression de la métamorphose chez des têtards soumis à l'action du thallium.

d) Les altérations de la surrénale consistant surtout en diminution marquée des lipides et des composés stéroliques au niveau de la corticale (Buschke et Markus) (45); cependant que, d'après Buschke et Peiser (50), le taux d'adrénaline dans la médullaire s'effondre.

e) L'absence d'une localisation élective du thallium au niveau de la peau et de ses annexes (cf., entre autres, 46).

La théorie de Buschke a été reprise avec quelques variantes par Peter (181), Dixon (82) et Dowling (86), pour lesquels la toxicité du thallium relève également de façon prépondérante d'une action sur le sympathique. D'autres auteurs incriminent surtout une atteinte des glandes endocrines. C'est ainsi que Bernhardt (24) rattache l'alopécie, ainsi d'ailleurs que les accidents oculaires et les troubles de l'ostéogénèse, à des altérations des parathyroïdes. C'est ainsi également que, d'après Pardo-Castello, Mestre et Enrique (178), l'alopécie relève de lésions thyroïdiennes et surrénales. Leigheb (154), enfin, incrimine une atteinte spécifique de la thyroïde.

THÉORIE D'ACTION LOCALE DIRECTE

Défendue surtout par Truffi (237 à 242), qui combat, par ailleurs, très vivement la théorie endocrino-sympathique, et comptant parmi ses partisans Mezzadra (168) et Konigsbauer (144), elle rattache le mécanisme de l'action alopeciante du thallium à une atteinte directe de l'appareil pileux analogue à celle que réalisent les rayons X. Elle s'appuie sur les arguments suivants :

1. — Contrairement aux indications de Buschke et ses collaborateurs, les glandes endocrines, et tout particulièrement la glande thyroïde, ne sont pas spécifiquement lésées au cours de l'intoxication par le thallium. Les altérations anatomiques ou fonctionnelles signalées par Buschke et coll. ne sont que des phénomènes secondaires et non spécifiques, comme on peut en observer sous l'action des métaux lourds en général. En particulier, les effets inhibiteurs du thallium vis-à-vis des métamorphoses des Batraciens ne sont pas attri-

buables à une lésion spécifique de la thyroïde. D'ailleurs, les extraits thyroïdiens ne neutralisent pas cette action, comme l'ont reconnu Buschke et coll. eux-mêmes. Il en est de même, d'après Berde (21), des extraits ovariens ou testiculaires vis-à-vis de l'action alopéciant, cependant que les extraits thyroïdiens et parathyroïdiens exerceraient plutôt une action favorisante, encore bien plus marquée, selon Vasarhelyi (247), avec les extraits thymiques. Aramaki (5 et 6) enfin n'a observé aucun effet protecteur des extraits thyroïdiens.

2. — La peau et ses annexes montrent des lésions caractéristiques de la *matrice et du follicule* pileux avec sclérose du tissu conjonctif; d'après Buschke et Peiser (55), ces lésions sont celles de toute alopécie banale; elles ne sont pas primitives, mais découlent d'un trouble endocrino-sympathique.

3. — La limitation de la chute de poils à certaines régions en fonction de leur innervation dépend uniquement des doses mises en œuvre. Si les cils et les sourcils chez l'homme, les poils sensoriels chez l'animal, sont plus résistants que les autres poils à l'action du thallium, ils peuvent néanmoins tomber, eux aussi, si les doses sont suffisantes. De ce point de vue, les observations de Prick et coll. (190) chez l'homme cadrent avec l'opinion de Truffi. Ce dernier fait valoir en outre que les différences d'innervation mises en avant par Buschke ne sont pas absolument démontrées.

4. — Contrairement aux indications de Buschke et de Dixon, le thallium s'accumule dans la peau; les résultats négatifs des défenseurs de la théorie endocrino-sympathique, s'expliquent, selon Truffi, par des pertes dues à la volatilité du thallium ou par une sensibilité insuffisante des techniques analytiques mises en œuvre.

5. — Les sels de thallium agissent en applications locales. Selon nous, cet argument ne vaut pas, car l'ion thallium, ainsi que nous l'avons montré dans une série d'expériences sur le Lapin, pénètre par la voie cutanée dans l'organisme et il peut être retrouvé dans les divers tissus ou produits d'excrétion (urine, fèces). On s'explique ainsi les effets toxiques généraux parfois graves constatés à la suite d'applications de pommades au thallium comme épilatoires (cf, entre autres, Huerre (127) et Ramond (194)).

Il faut d'ailleurs bien souligner que, parfois, cette pénétration cutanée provoque la chute de poils situés loin de la zone d'application, alors que ceux existant au niveau de cette dernière ne sont pas encore tombés.

6. — Au niveau des greffes de peau privées de toute innervation, Chang (64) a pu obtenir la chute des poils sous l'action des sels de thallium.

THÉORIE D'ACTION NERVEUSE

Cette théorie, selon laquelle les effets alopeciants sont secondaires, rattache l'action toxique du thallium à une atteinte du système nerveux central.

Elle a été surtout mise en avant par Cortella (68) et par Lynch et Scovell (157 *bis*), à la suite de la constatation de lésions inflammatoires ou dégénératives étendues au niveau du système nerveux central, lésions retrouvées dans l'ensemble par Prick et coll. (190) chez l'homme et par Bachkevitch (10) aussi bien chez l'homme que chez l'animal (Cobaye, Chat). Elle s'appuie, en outre, sur les symptômes nerveux, et tout spécialement les symptômes psychiques, signalés chez l'homme. Elle a été soutenue également par Pohlmann (184).

*
**

En résumé, comme on peut le constater à la lecture de cette mise au point pourtant sommaire, l'étude de la toxicité du thallium a donné lieu à un nombre considérable de recherches. Elles ont mis en évidence la multiplicité des symptômes provoqués par cet élément dont la plupart, il faut bien le dire, n'apparaissent pas de façon régulière. Peut-être le caractère aberrant du métal sur le plan physico-chimique intervient-il pour expliquer l'infidélité de ses effets biologiques. En tout cas, et malgré des observations d'un intérêt incontestable, les mécanismes de ces effets n'ont pu jusqu'ici être élucidés et le champ de l'expérimentation reste largement ouvert pour essayer de départager les théories séduisantes émises à ce sujet.

DEUXIÈME PARTIE

ETUDE DES EFFETS DU THALLIUM SUR L'ORGANISME IN TOTO

CHAPITRE PREMIER

DÉTERMINATION DE LA TOXICITÉ CHEZ LA SOURIS

Bien que, dans la suite de nos recherches, nous n'ayons que très peu utilisé la Souris, nous nous sommes, pour des raisons matérielles, servi de cet animal pour comparer la toxicité du thallium par les trois principales voies d'administration : orale, sous-cutanée et intraveineuse.

Les résultats sont exprimés selon le mode de calcul indiqué par Bliss (29).

Pour chaque série d'expérience la linéarité de la droite probit de mortalité en fonction du logarithme de la dose a été vérifiée par le test χ_2 .

CONDITIONS EXPÉRIMENTALES

Nos expériences ont été faites sur des Souris blanches mâles, pesant 25 g environ, provenant d'un élevage strictement surveillé et par suite particulièrement homogène. Le thallium a été administré sous forme de sulfate thalleux (SO_4Tl_2) purifié mis en solution aqueuse (1). Les concentrations en thallium ont été calculées de telle sorte que la quantité administrée soit égale à 0,50 ml de solution pour 20 g d'animal. Pour la voie intraveineuse, les injections ont été faites dans une veine de la queue. L'administration par voie buccale a été effectuée à l'aide d'une sonde métallique introduite dans l'œsophage. Les animaux traités ont été gardés en observation pendant 12 à 15 jours après l'administration.

Dans le tableau n° 1, qui rassemble les résultats obtenus dans une de nos séries d'expériences, a été consigné jour par jour le nombre d'animaux morts sous l'action de différentes doses de thallium administrées par voie sous-cutanée.

Tableau n° 1

Dose en mg de Tl par kg.	Nombre d'animaux	Mortalité par jour												Mortalité totale.
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
32,7	30	—	—	—	—	2	1	—	1	—	—	—	—	2/30
40	20	—	—	3	2	3	1	2	—	—	—	—	—	11/20
49	20	—	7	6	1	—	—	—	—	1	—	—	—	18/20
60	30	—	4	14	6	1	1	—	1	1	—	—	—	28/30
75	20	—	6	8	4	2	—	—	—	—	—	—	—	20/20

La lecture de ce tableau, que complète la courbe n° 1, montre mieux que de longs commentaires la lenteur d'apparition des effets toxiques du thallium, déjà soulignée par divers auteurs, et en particulier par C. Richet (198).

(1) Le sel de thallium utilisé dans les expériences effectuées au cours de ce travail a presque toujours été le sulfate thalleux SO_4Tl_2 . Dans la suite de notre exposé, nous ne spécifierons la nature du dérivé utilisé que lorsqu'il s'agira d'un sel différent du sulfate.

DÉTERMINATION DE LA MORTALITÉ EN FONCTION DE LA DOSE

RÉSULTATS EXPÉRIMENTAUX.

1) Voie sous-cutanée.

<i>Dose injectée en mg de thallium métal par kg.</i>	<i>Nombre d'animaux</i>	<i>Mortalité p. 100</i>
15	20	Survie de tous les animaux
22	20	Survie de tous les animaux
27,3	20	Survie de tous les animaux
32,7	30	6,67
40	20	50
49	20	90
60	30	93,3
75	20	Mort de tous les animaux en 5 jours

Le calcul de la mortalité en fonction de la dose, déterminée par la méthode de Bliss pour les doses de 32,7 — 40 — 49 et 60 mg/kg, nous a donné pour la DL_{50} par kg (1) la valeur suivante :

$$DL_{50} = 41,15 \text{ mg} \pm 1,2$$

2) Voie intraveineuse.

<i>Dose injectée en mg de thallium métal par kg.</i>	<i>Nombre d'animaux</i>	<i>Mortalité p. 100</i>
26,7	20	10
32,7	14	57,1
40	19	84,2
49	20	mort de tous les animaux en 5 jours

La détermination de la mortalité ayant porté sur les trois premières valeurs, nous avons obtenu pour la DL_{50} :

$$DL_{50} = 32,8 \text{ mg} \pm 1,2$$

(1) DL_{50} désigne la dose mortelle pour 50 p. 100 des animaux; sa valeur est indiquée suivie de ses limites fiduciaires pour un coefficient de risque de 5 p. 100.

3) Voie orale.

<i>Dose ingérée de thallium métal</i>	<i>Nombre d'animaux</i>	<i>Mortalité p. 100</i>
40	28	32
49	18	66,6
60	48	77

Le calcul nous a donné pour la DL_{50} :

$$DL_{50} = 45,6 \text{ mg} \pm 2,5$$

Si on complète ces résultats par le calcul des doses entraînant la mort de 5 à 95 % des animaux (DL_5 et DL_{95}), obtenues par résolution des équations de régression selon Bliss, on a le tableau suivant dans lequel les doses sont exprimées en mg/kg de thallium et qui met nettement en évidence le faible écart entre les doses pour lesquelles la mortalité est nulle et celles pour lesquelles elle est certaine. Cet écart dépend naturellement de l'homogénéité des animaux.

<i>Voies d'administration</i>	<i>DL_5 en mg de thal- lium métal par kg.</i>	<i>DL_{95} en mg de thal- lium métal par kg.</i>
Voie intraveineuse	24,2	44,4
Voie sous-cutanée	30,5	55,3
Voie orale	25,7	80,7

De la comparaison des valeurs des DL_{50} en fonction des voies d'administration, ainsi que des pentes des droites de régression mortalité-dose qui leur correspondent, plusieurs notions se dégagent :

1) Les DL_{50} par voies sous-cutanée et orale ne sont pas statistiquement différentes, alors que la DL_{50} par la voie intraveineuse est statistiquement inférieure aux deux autres.

2) Les pentes des droites de régression (figure n° 1) sont sensiblement égales pour les voies intraveineuse et sous-cutanée, alors que celle de la droite de régression par la voie orale est statistiquement inférieure aux deux autres, ce qui indique des différences individuelles d'absorption plus accentuées.

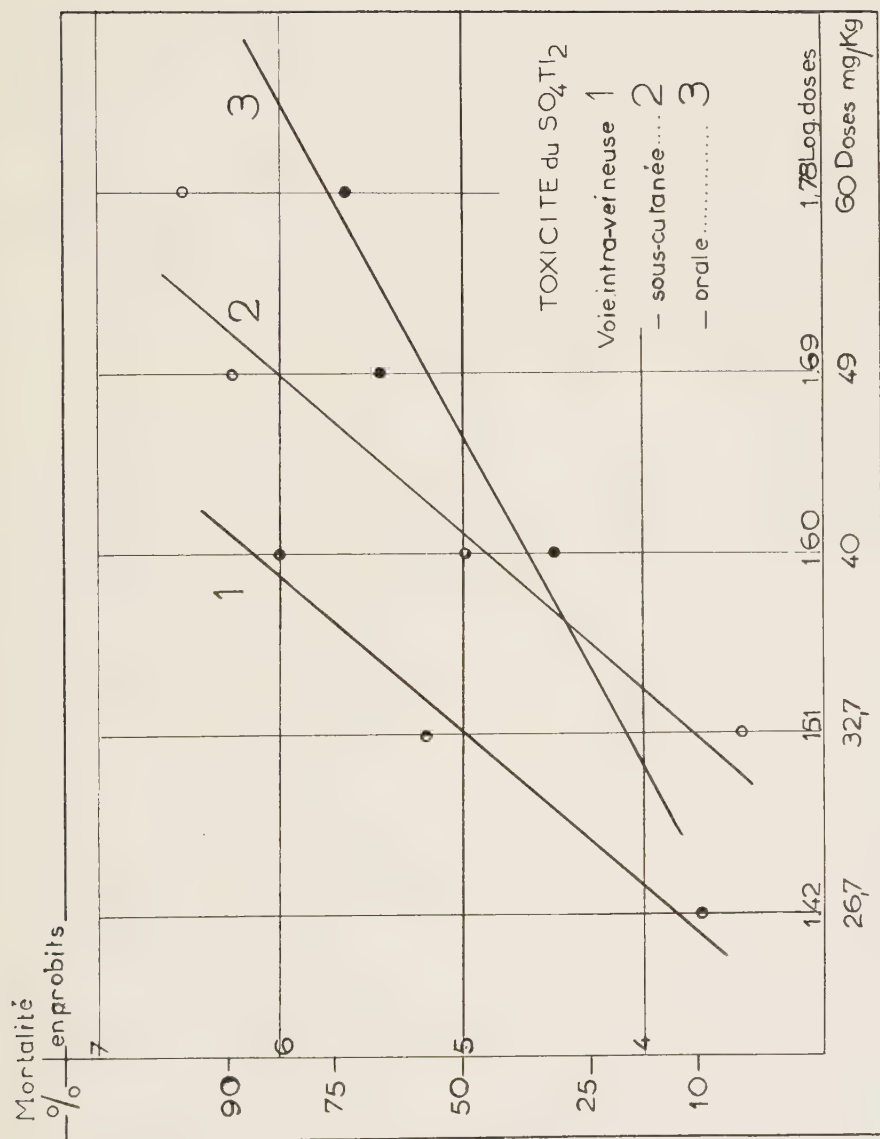


FIGURE 1

CONCLUSIONS

Les doses léthales 50 de thallium, administré sous forme de sulfate thalleux par les voies orale, sous-cutanée et intraveineuse, ont été déterminées chez la Souris à l'aide de la méthode statistique de Bliss. La DL_{50} par voie intraveineuse (32,8 mg/kg) s'est révélée nettement inférieure à celles par les voies sous-cutanée (41,3 mg/kg) et surtout orale (45,6 mg/kg). Les droites de régression mortalité-doses révèlent, par ailleurs, des différences intéressantes entre les voies d'administration. Il faut souligner, en outre, la lenteur d'apparition des effets toxiques du thallium.

CHAPITRE II

INFLUENCE DU THALLIUM SUR LA CROISSANCE ET LE MAINTIEN DE L'ÉQUILIBRE PONDÉRAL RECHERCHE DE SUBSTANCES ANTAGONISTES

Deux des symptômes les plus caractéristiques de l'intoxication par le thallium sont, chez toutes les espèces animales, l'inappétence et l'amaigrissement spectaculaire qui apparaissent après un certain temps de latence. La chute de poids se manifeste brutalement et peut atteindre une amplitude considérable. On assiste à une véritable « fonte » musculaire.

Pour illustrer cette notion, nous avons pris comme exemple une de nos séries d'expériences sur un lot de Lapins mâles (n^{os} 62 à 71) soumis à l'intoxication subaiguë par le thallium dans les conditions suivantes :

Les animaux, pesant de 1,600 kg à 2 kg, soumis à un régime aussi homogène que possible (à base d'avoine, feuilles de salade, luzerne et quelques tranches de carotte), subissent en 12 jours 4 injections intraveineuses de 10 mg de thallium par kg, espacées respectivement de 4, 3 et 5 jours, sauf le n^o 63 qui succombe prématurément le 11^e jour après avoir reçu 3 injections. Trois animaux seulement survivent (n^{os} 64, 67 et 70). Il est intéressant de noter que, parmi eux, l'un a reçu, les 4^e, 5^e et 6^e jours après la dernière administration de thallium, 3 injections intraveineuses de 2 ml de solution d'iodure de sodium à 0,05 g par ml, cependant que les deux autres ont été injectés aux mêmes dates avec 3 ml de solution de méthionine à 0,75 g par ml. En revanche, le B.A.L., injecté par voie intramusculaire à la dose de 2 ml de solution huileuse à 5 % à plusieurs reprises chez deux animaux, n'a pas empêché leur mort.

Le graphique n^o 2 exprime les variations de poids des animaux en pourcentage du poids initial. On peut voir que, dans la phase prémortelle (aire de mortalité en hachures), la perte

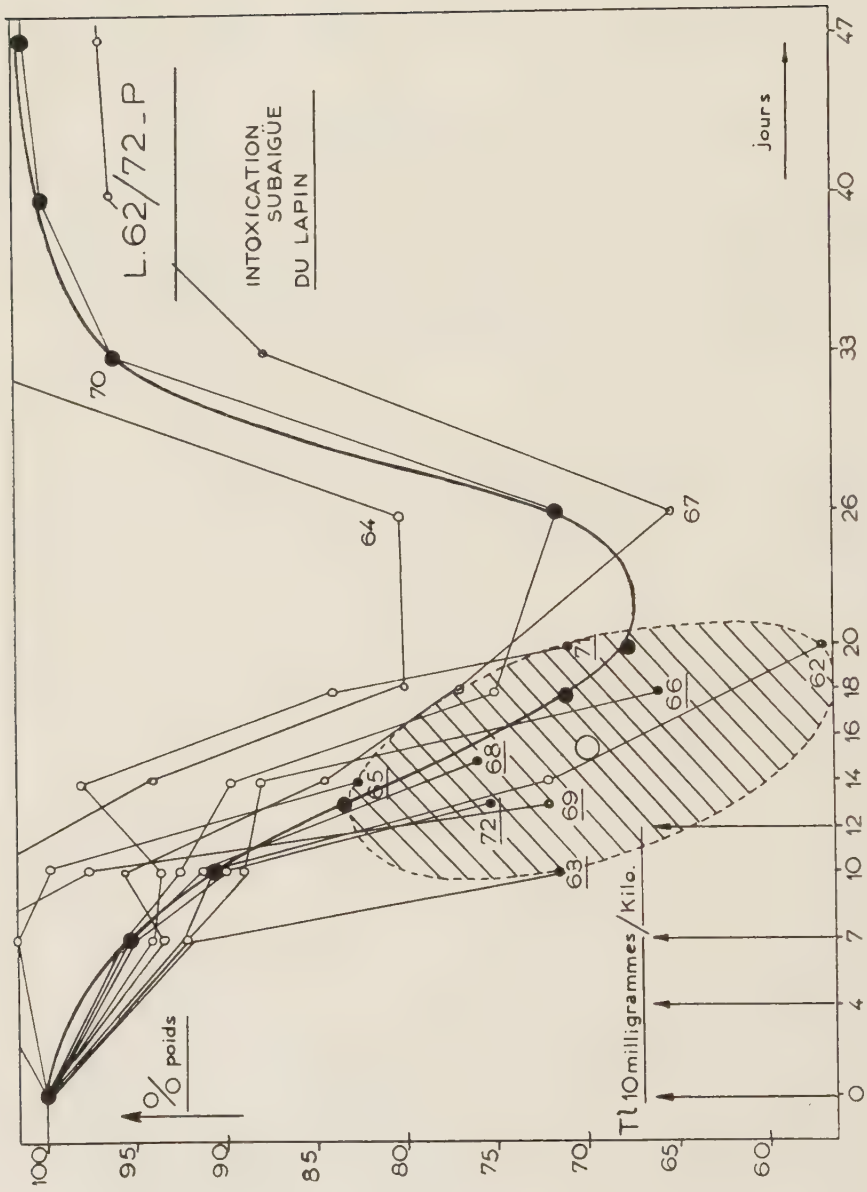


FIGURE 2
Variations de poids chez le Lapin soumis à l'intoxication subaiguë par le thallium.

de poids peut atteindre 27 % en 3 jours. D'ailleurs, lorsque la courbe de poids des animaux commence à descendre brutalement, on peut prévoir presque à coup sûr la mort à brève échéance.

*
**

Pour étudier cette action du thallium sur la courbe de poids, nous avons utilisé des Rats en phase de croissance. Une première série d'expériences a été effectuée sur des Ratons nouveau-nés et deux autres séries sur des Ratons âgés de deux mois à deux mois et demi.

PREMIÈRE SÉRIE D'EXPÉRIENCES (Ratons nouveau-nés).

Nous avons expérimenté sur une portée de 6 animaux. Trois reçoivent respectivement à deux reprises, 2 à 6 jours après la naissance, 25 µg de thallium par g en injection sous-cutanée. Ils sont ensuite pesés, ainsi que les témoins, à intervalles à peu près réguliers. Les courbes du graphique n° 3, exprimant les variations de poids des Ratons normaux et intoxiqués en fonction du temps, montrent très nettement l'influence retardatrice du thallium sur la croissance. (La « cassure » visible sur l'un des couples de courbe correspond à la date où deux Ratons sur 6, 1 normal et 1 intoxiqué, ont été sacrifiés aux fins d'examen histologique. Il en est vraisemblablement résulté l'absorption journalière d'une plus grande quantité de lait maternel). Nous avons fait les mêmes constatations dans une série d'expériences, effectuées sensiblement dans les mêmes conditions (injection à deux reprises de 25 µg de thallium par g, 4 à 8 jours après la naissance), sur une nouvelle portée de 6 Ratons. Parallèlement, nous avons radiographié les animaux. Les figures n° 4 et 5 montrent que, du point de vue de l'aspect radiologique, le squelette des animaux intoxiqués présente des dimensions plus réduites que celui des animaux témoins. En revanche, nous n'avons pas retrouvé chez le très jeune Raton les nets symptômes de rachitisme signalés par Buschke et ses collaborateurs (40).

Nous avons également, sur un animal sacrifié 16 jours après la première injection, procédé, comparativement avec un témoin, à l'examen histologique de divers organes (cerveau, cœur, rate, estomac, intestin, foie, rein, glandes salivaires, pou-

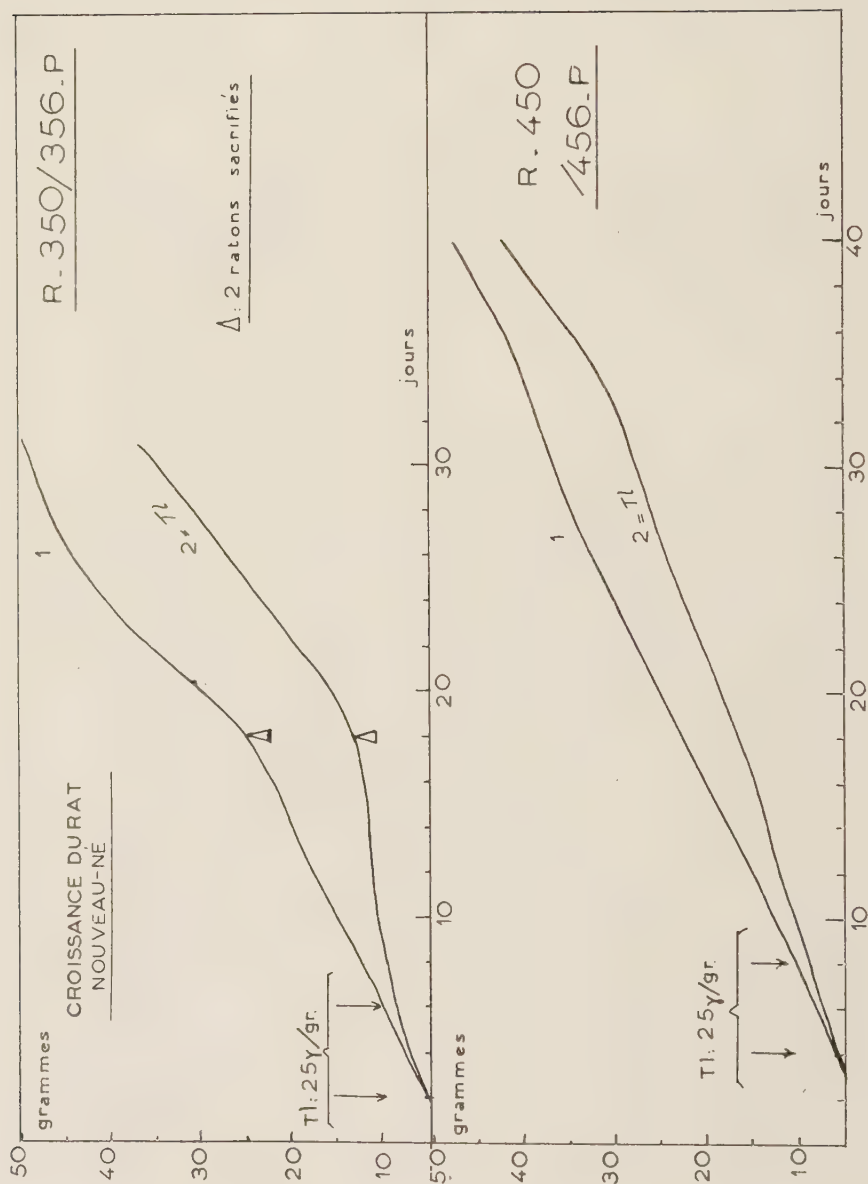


FIGURE 3
Influence du thallium sur la croissance du Raton nouveau-né.



FIGURE 4
Radiographie de Raton normal.



FIGURE 5
Radiographie de Raton soumis à l'intoxication subaiguë par le thallium.

mons, moelle osseuse), et tout spécialement des glandes endocrines (hypophyse, testicules, thymus, thyroïde, surrénale). Nous n'avons observé aucune lésion appréciable.

DEUXIÈME ET TROISIÈME SÉRIES D'EXPÉRIENCES.

Si le raton nouveau-né convient tout à fait pour mettre en évidence l'action d'un toxique sur la croissance, il est malheureusement trop sensible aux injections répétées pour qu'on puisse étudier facilement l'action de substances supposées antagonistes. Aussi, dans le but de rechercher l'effet protecteur éventuel, vis-à-vis du thallium à dose d'intoxication chronique, de composés d'origine biologique, avons-nous expérimenté sur des Rats encore en pleine phase de croissance, mais beaucoup plus âgés.

Les animaux utilisés dans nos diverses séries d'expérience étaient des Rats Wistar, âgés de 2 mois à 2 mois 1/2 et pesant entre 80 et 120 g.

Le régime qui leur était administré, à raison de 20 g par jour et par animal, accompagné de quelques feuilles de salade et d'eau à volonté, répondait à la composition suivante :

Saccharose	55	g
Caséine	25	g
Saindoux	10	g
Levure de bière desséchée	2,5	g
Agar-Agar	2,5	g
Mélange salin (selon Mac Collum) ..	5	g

A 100 g de ce régime sont ajoutés 5 g de lactalbumine et la plupart des vitamines hydro- et liposolubles (incorporation préalable dans l'agar-agar), selon les indications de Farris et Griffith (94), soit pour 20 g.

* Composition du mélange salin de Mac Collum :

Chlorure de sodium	0,950	kg.
Sulfate de magnésium	1	kg.
Sulfate potassique	2,900	kg.
Phosphate monosodique	1,400	kg.
Phosphate monocalcique	2,900	kg.
Lactate ferrique	0,250	kg.
Lactate de calcium	0,650	kg.
Iodure de potassium	0,0065	kg.
Sulfate de manganèse	0,00075	kg.
Fluorure de sodium	0,0003	kg.
Alun de potassium	0,001	kg.

10,05855 kg.

Vitamine D ₂ (Calciférol)	5	µg
Vitamine B ₁ (Thiamine)	20	µg
Vitamine B ₂ (Riboflavine)	20	µg
Amide nicotinique	20	µg
Vitamine B ₆ (Pyridoxine)	20	µg
Vitamine A	25	µg
Acide pantothénique (sous forme de sel de Ca)	50	µg
Biotine	20	µg
Vitamine E (α-tocophérol)	1,5	mg
Choline (sous forme de chlorure) ..	15	mg

L'addition de lactalbumine (1/6 des protéines totales) a pour but de corriger en partie le déséquilibre de constitution en amino-acides de la caséine.

DEUXIÈME SÉRIE D'EXPÉRIENCES.

Nous avons réparti 24 animaux (16 mâles et 8 femelles) en quatre lots de 6 (4 mâles et 2 femelles) :

— les animaux du *lot 1* (n^{os} 300 à 305 inclus) reçoivent seulement le régime de base;

— ceux du *lot 2* (306 à 311 inclus) reçoivent également le régime de base et sont en outre soumis à l'administration par injections sous-cutanées de petites doses de thallium. Ils reçoivent pendant les deux premières semaines, trois fois par semaine, 5 µg de thallium par gramme de poids corporel, puis, à partir du 14^e jour, 2,5 µg par gramme tous les jours;

— ceux du *lot 3* (n^{os} 311 à 316) et du *lot 4* (n^{os} 317 à 322) reçoivent le régime de base additionné de 2 % de *l.* méthionine (lot 3) ou de 1 % de *l.* cystine (lot 4). Ils sont soumis à l'administration de thallium dans les mêmes conditions que les animaux du lot 2.

Le poids total des animaux de chaque lot est déterminé avant chaque injection; le chiffre obtenu divisé par le nombre des animaux survivants donne le poids moyen du lot envisagé. Il nous paraît intéressant de noter que ce sont presque toujours les mâles qui meurent les premiers.

Les observations que nous avons faites relativement aux variations de poids sont traduites dans les graphiques n^{os} 6 et 7. Ces variations sont exprimées en pourcentage de poids initiaux dans le premier (graphique n^o 6) et rapportées aux témoins dans le second (graphique n^o 7).

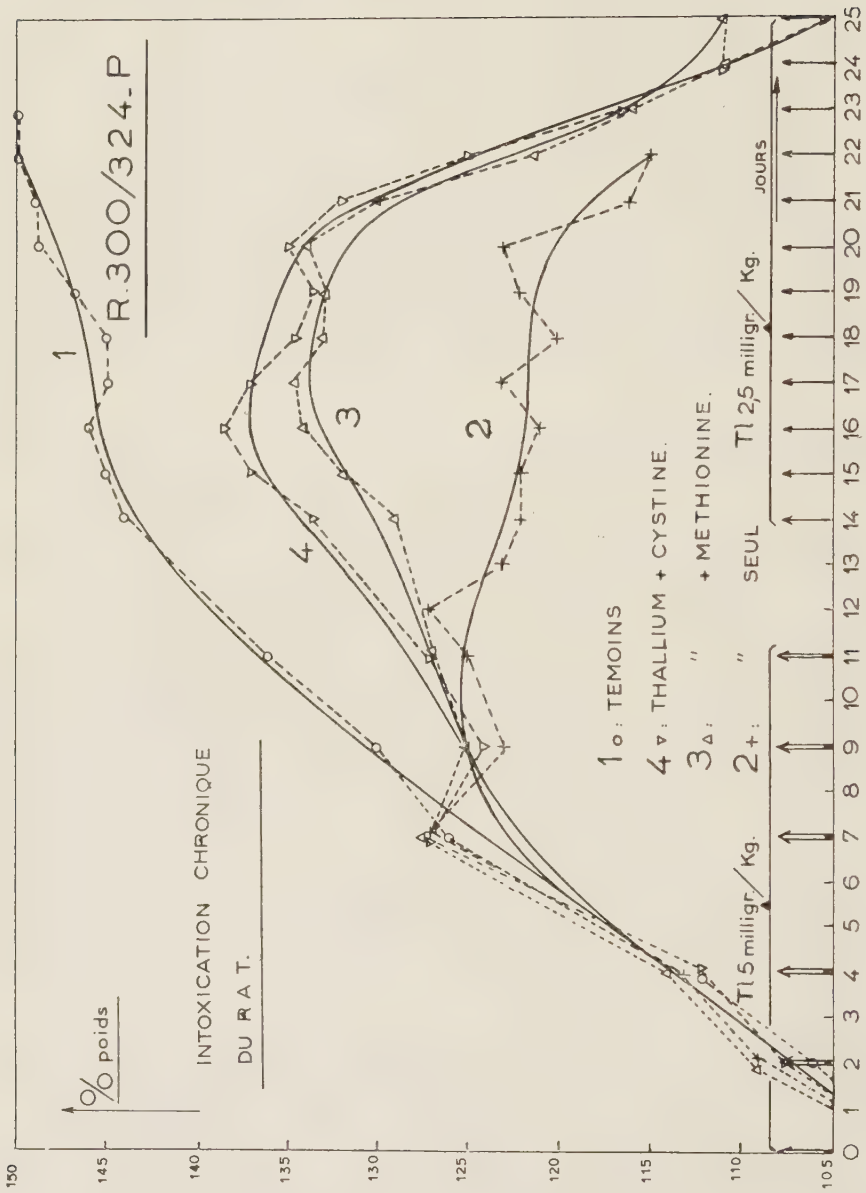


FIGURE 6

Variations de poids chez le Rat soumis à l'intoxication chronique par le thallium. Influence de la cystine et de la méthionine.

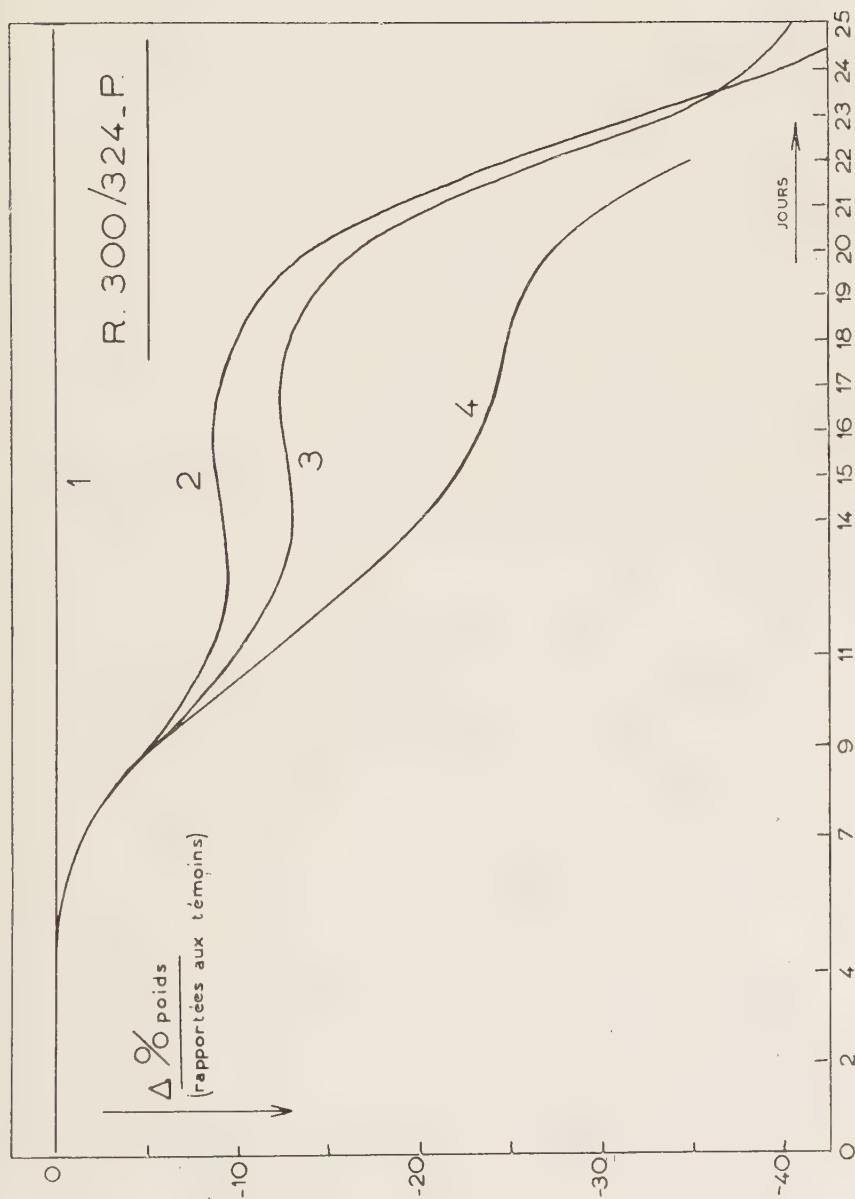


FIGURE 7

Variations de poids chez le Rat soumis à l'intoxication chronique par le thallium. Influence de la cystine et de la méthionine.

On voit que la cystine et, à un moindre degré, la méthionine protègent contre la chute de poids provoquée par le thallium.

Cette action protectrice se manifeste également de façon nette sur le temps de survie, comme le montre le graphique n° 8 exprimant à la fois les dates des morts et les variations des poids rapportées aux témoins. Nos observations, de ce point de vue, sont en accord avec celles de Gross, Runne et Wilson (115) et aussi de Thyresson (233) qui précise que la levure exerce un effet protecteur encore plus marqué, confirmant ainsi les indications déjà anciennes de Bietti (28).

TROISIÈME SÉRIE D'EXPÉRIENCES.

Nous avons réparti 42 animaux (28 mâles et 14 femelles) en sept lots de 6 (4 mâles et 2 femelles).

Seuls les animaux du lot 1 (400 à 405 inclus), constituant le lot témoin, ne reçoivent pas de thallium; tous les autres (406 à 441) sont traités sensiblement dans les mêmes conditions que dans la première série d'expériences (cf. graphiques nos 9 et 10);

— ceux du lot 2 (406 à 411) sont, de même que ceux du lot 1, nourris avec le régime de base;

— ceux du lot 3 reçoivent le régime de base additionné d'un grand excès des vitamines connues pour intervenir dans la nutrition de la peau, soit pour 100 g de régime :

Pyridoxine	1 mg
Biotine	1 mg
Acide pantothénique	10 mg
Isolinoléate d'éthyle	250 mg
Choline	0,5 mg

— ceux du lot 4 reçoivent le régime de base additionné d'un grand excès des principales vitamines de croissance du groupe B associées au tryptophane, soit pour 100 g de régime :

Thiamine	1 mg
Riboflavine	2,5 mg
Amide nicotinique	5 mg
Tryptophane	0,5 g
Choline	0,5 g

— ceux du lot 5 reçoivent le régime de base additionné d'un grand excès d'acide folique, soit pour 100 g de régime :

1 mg d'acide folique.

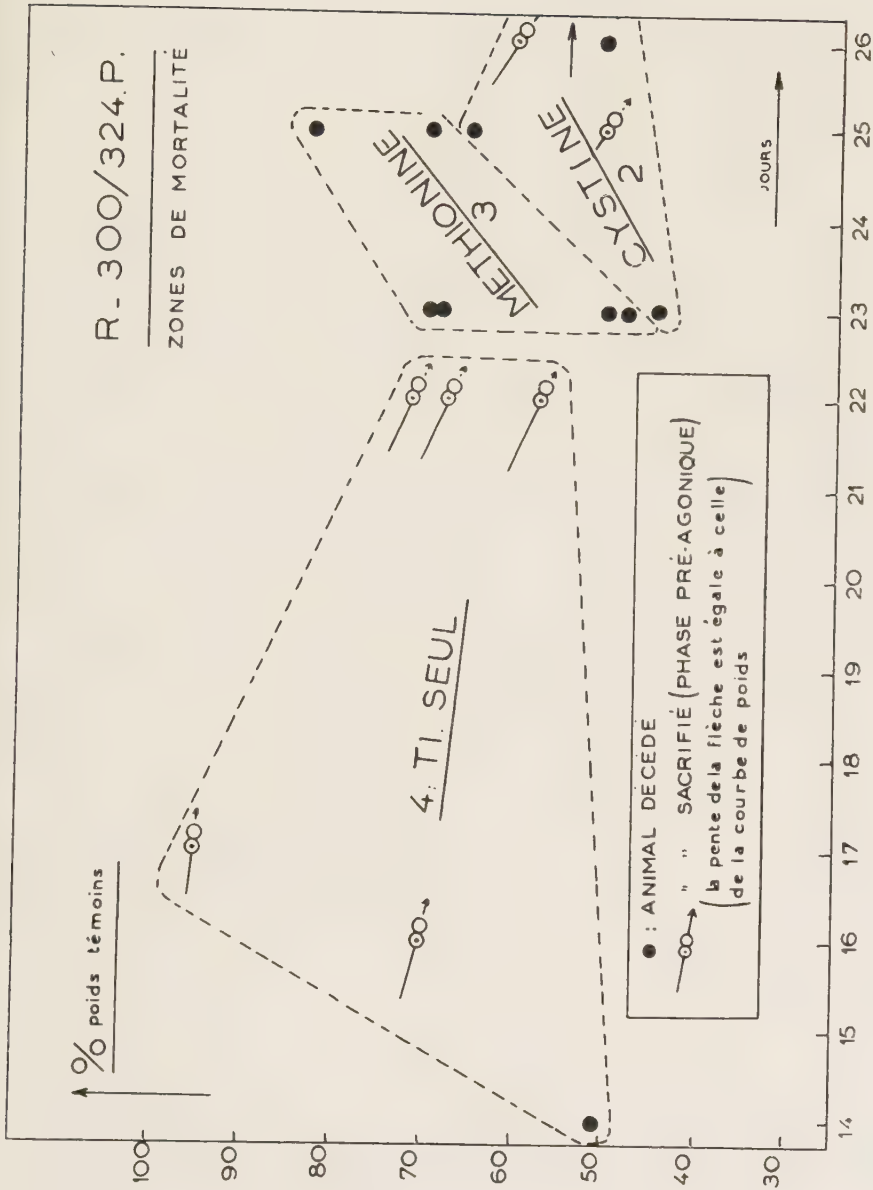


FIGURE 8
Action protectrice de la méthionine et de la cystéine dans l'intoxication chronique par le thallium chez le Rat.

La quantité d'acide folique consommée journalièrement par animal est ainsi sensiblement de 200 µg, alors que 5 µg suffisent, d'après Asenjo (8), à couvrir les besoins;

— ceux du lot 6 reçoivent le régime de base additionné d'un grand excès de vitamines liposolubles, soit pour 100 g de régime :

Vitamine D ₂ (Calciférol)	50 µg
Vitamine A	1.250 µg
Vitamine E (α-tocophérol)	325 mg

— ceux du lot 7 servent à étudier l'influence du dimercapto-2.3 propanol ou British anti-lewisite (B.A.L.), auquel, certains, comme Furmanski (103), Mazzei et Schaposnik (166) et Lapiere et M^{me} Demey-Ponsart (152 *bis*), ont attribué des effets antidotes vis-à-vis du thallium. Ce produit est injecté par voie sous-cutanée en solution à 4 p. 1.000 dans l'huile d'arachide, d'abord à la dose de 2 mg trois fois par semaine, puis de 1 mg tous les jours aussitôt après l'injection de thallium.

Les observations que nous avons faites relativement aux variations de poids des animaux expérimentés et à leur temps de survie sont traduites dans les graphiques nos 9, 10 et 11 établis comme dans la 1^{re} série d'expériences.

On voit que, dans les conditions de nos expériences, aucun des mélanges vitaminiques essayés n'a manifesté d'effet protecteur, sauf peut-être le mélange des vitamines liposolubles. Mais il faut remarquer que, si deux des animaux soumis à leur action ont présenté une survie plus prolongée que tous les autres, en revanche, les quatre autres ont succombé parmi les premiers avec des chutes de poids importantes. L'absence d'effet protecteur de l'acide folique est à souligner, car les antagonistes de cette vitamine exercent dans certaines conditions des effets alopeciants (33) et l'on pouvait penser que l'action dans le même sens du thallium relevait d'un mécanisme identique.

Pour ce qui est du B.A.L., il n'a pas exercé d'action protectrice.

CONCLUSIONS

En résumé, la surcharge du régime en divers facteurs vitaminiques n'exerce pas d'influence nette sur l'évolution de l'intoxication par le thallium chez le Rat, considérée dans ses effets sur la croissance et le temps de survie. L'administration répétée de B.A.L., préconisé par certains comme antidote du thallium, est également sans action. En revanche, la méthionine et surtout la cystine exercent un effet protecteur net qui fait penser à une interférence du métal dans le métabolisme de ces amino-acides soufrés.

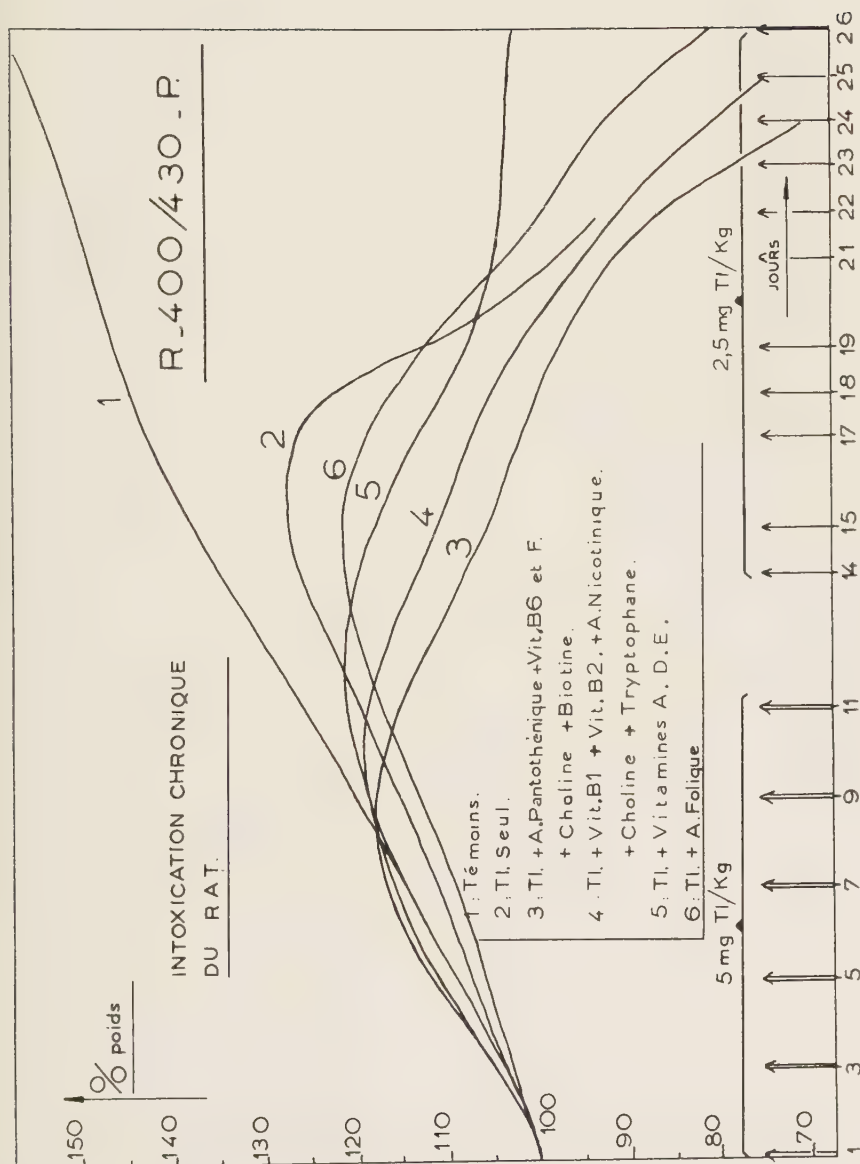


FIGURE 9

Influence d'une surcharge du régime en diverses vitamines dans l'intoxication chronique par le thallium chez le Rat.

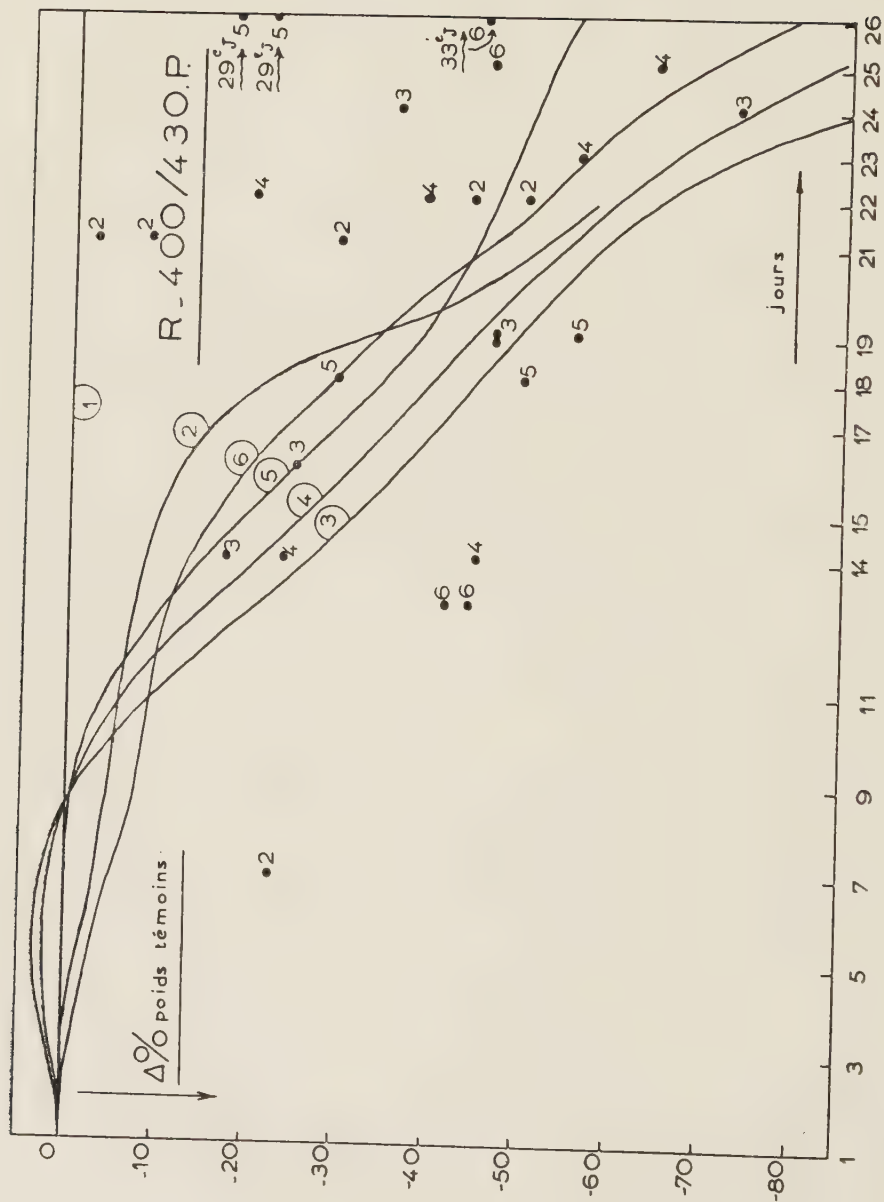


FIGURE 10
Influence d'une surcharge du régime en diverses vitamines dans l'intoxication chronique par le thallium chez le Rat.

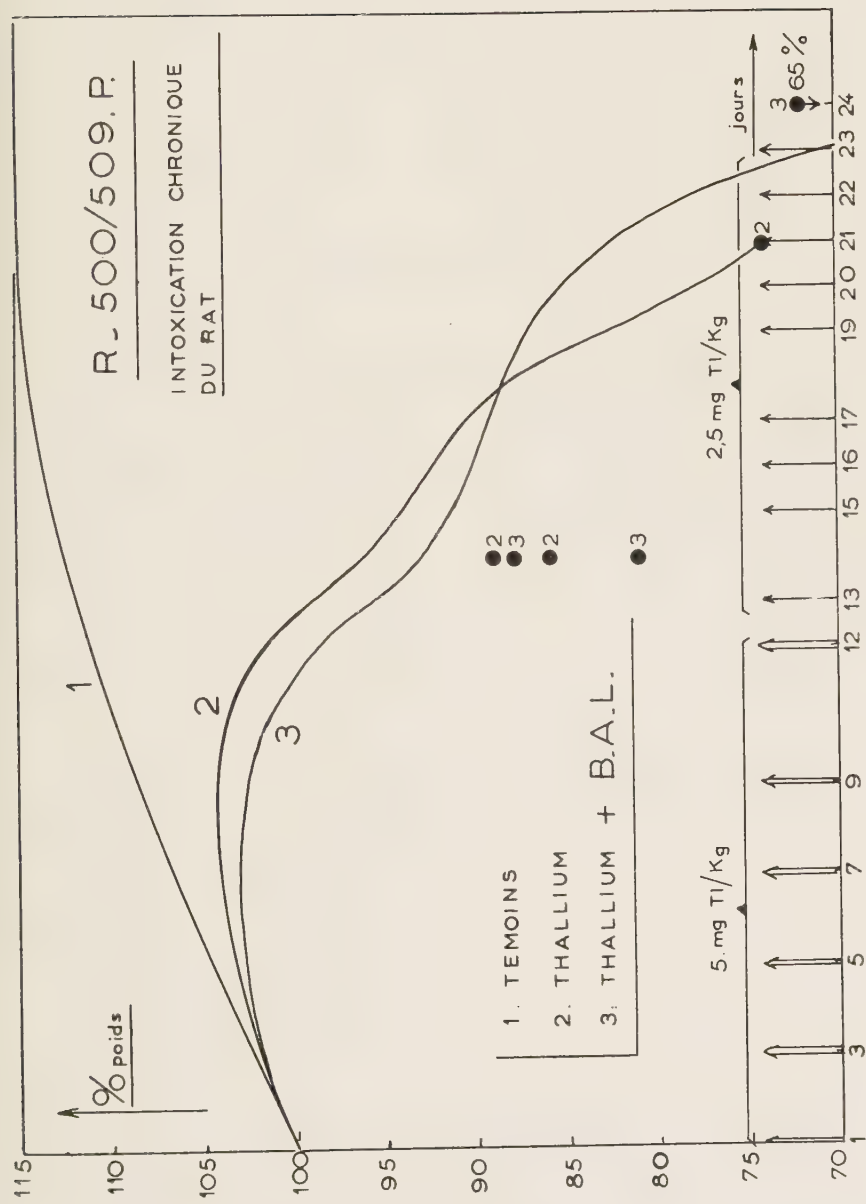


FIGURE 11
Action du dimercapto.2.3.propanol (B.A.L.) dans l'intoxication chronique par le thallium chez le Rat.

CHAPITRE III

ÉTUDE DES EFFETS ALOPECIANTS DU THALLIUM

Lorsque ce travail a été commencé, nous nous proposons de préciser, entre autres, le mécanisme de l'action alopeciante du thallium. Nos recherches dans ce sens se sont heurtées à l'inconstance de cette action chez les espèces animales sur lesquelles nous avons expérimenté. Il est probable qu'interviennent les variations dans l'activité physiologique de la peau et de ses annexes. Chez le Rat, par exemple, comme l'ont montré, entre autres, Dry (8 *bis*) et Butcher (58), la pousse du poil est périodique et non pas continue, comme c'est le cas chez l'homme et aussi, d'après Iljin et ses collaborateurs (130), chez le Lapin *angora* et le Mouton.

En dehors de l'espèce, l'âge paraît intervenir; aussi bien chez l'homme (224) que chez l'animal (144, 236), les jeunes sont plus sensibles aux effets alopeciants du thallium, tout en supportant des doses beaucoup plus élevées, par suite, selon Berde (21 et 22), Vasarhelyi (246 et 247) et Buschke et ses collaborateurs (56), de l'intervention du thymus.

Dans ces conditions, nous avons expérimenté sur des animaux très jeunes chez lesquels la pousse rapide du poil, qui se produit quelques jours après la naissance, traduit l'intense activité de la zone germinative du follicule pileux.

PROTOCOLE EXPÉRIMENTAL

Nous avons suivi la pousse du poil chez les Ratons des deux portées nous ayant servi à étudier l'influence du thallium sur la croissance (cf. p. 39). Rappelons que, deux ou quatre jours après la naissance, 3 sur 6 animaux dans chaque série ont reçu en injection sous-cutanée 25 μ g de thallium par g, cette injection étant renouvelée après 4 jours.

Dans ces conditions, alors que, chez les témoins, la pousse du poil se manifeste en général entre le 8^e et le 10^e jour après la naissance, les animaux intoxiqués restent absolument dépourvus de poils autres que les poils sensoriels (fig. 12), ces derniers ayant par ailleurs un aspect assez particulier et présentant une coloration jaunâtre qui paraît traduire une perturbation de la pigmentation. Cette absence de pousse du poil se maintient pendant 20 à 25 jours, temps au bout duquel les poils commencent à apparaître au niveau du museau, des pattes, puis des flancs (fig. 12 *bis*), les dernières régions qui acquièrent leur fourrure normale étant la tête et le dos. Remarquons que cet ordre est précisément celui dans lequel apparaît l'alopécie chez l'animal déjà pourvu de poils, c'est-à-dire que les régions les premières atteintes sont également celles où le poil réapparaît en premier lieu. Les photographies n^{os} 12 et 12 *bis* illustrent les phénomènes que nous avons observés.

Ayant ainsi à notre disposition, avec le Rat nouveau-né, un bon réactif des effets alopeciants du thallium ou plus exactement de ses effets inhibiteurs sur la pousse des poils, nous avons essayé d'étudier l'influence de différents composés susceptibles d'intervenir dans les processus qui aboutissent à la formation des kératines entrant dans la constitution des poils. Ces scléroprotéides sont, comme on sait, particulièrement riches en soufre dont ils renferment 1 à 5 %. Etant donnée l'affinité du thallium pour ce métalloïde, on pouvait penser que l'effet alopeciant du métal résultait peut-être d'un blocage des aminoacides soufrés (cystine et méthionine) qui participent à l'élaboration des kératines (Mahadevan) (159). De fait, dans les conditions de notre expérimentation sur le Rat adulte (série 300 à 324), nous avons constaté que, contrairement aux divers facteurs vitaminiques expérimentés, la cystine et, à un moindre degré, la méthionine exercent, ainsi que l'avaient d'ailleurs déjà indiqué Gross, Runne et Wilson (115), puis Thyresson (233), un effet protecteur net vis-à-vis de l'action alopeciante du thallium. Malheureusement, chez le Rat âgé seulement de quelques jours, il s'est révélé impossible de faire supporter à l'animal des injections répétées de ces métabolites et, d'autre part, l'administration à leur nourrice d'un régime enrichi en cystine ou en méthionine n'a pas paru exercer, dans les conditions de nos expériences, d'influence sur l'inhibition de la pousse du poil provoquée par le thallium.

L'étude de ce problème retient actuellement toute notre attention; elle nous apparaît déjà extrêmement complexe et nécessitera certainement une longue expérimentation.



FIGURE 12

Ratons témoins et ratons intoxiqués par le thallium (18 jours après le début de l'intoxication).

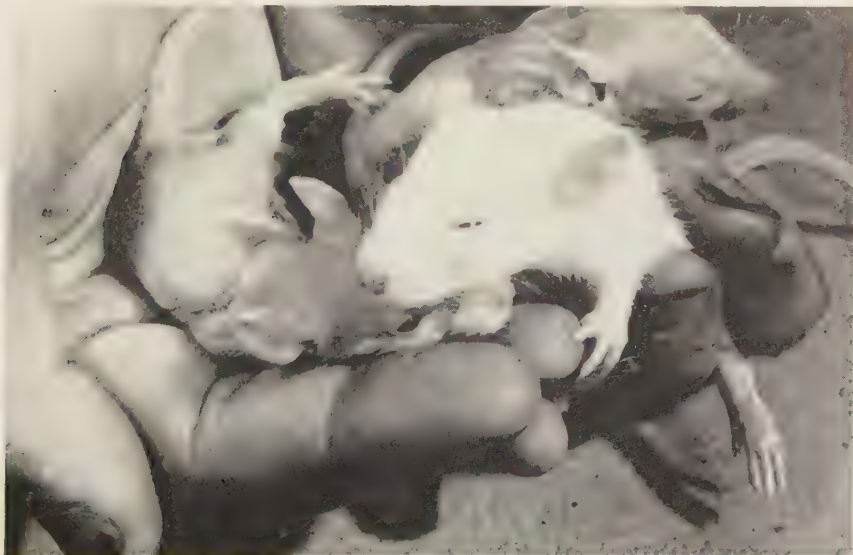


FIGURE 12 bis

Ratons intoxiqués au thallium (28 jours après le début de l'intoxication) et raton témoin.

D'un autre point de vue, nous avons procédé à l'étude histologique de la peau des Rats intoxiqués comparative-ment avec celle des témoins.

I. — *Biopsies effectuées entre le 6^e et le 10^e jour après la première injection de thallium*

Voici, brièvement résumées, nos observations :

1° L'épaisseur totale de la peau est diminuée d'environ 1/3.

2° Les follicules pileux sont nettement moins nombreux et tous atrophiés. Le nombre des mitoses est diminué.

3° Le derme semble plus riche en cellules.

4° L'épiderme, en revanche, ne montre aucune modification nette.

Nous avons fait des constatations identiques sur la peau de Rats nés d'une mère intoxiquée au thallium (cf. p. 128).

II. — *Biopsies effectuées au 16^e jour de l'intoxication*

Les images observées sont, dans l'ensemble, analogues à celles déjà décrites. Il semble en outre que les revêtements cutanés soient plus riches en collagène chez les animaux intoxiqués que chez les témoins.

Les photographies nos 13 à 16 illustrent ces observations qui montrent en somme que la peau et ses annexes sont en état d'hypoplasie sans que, néanmoins, aucun des éléments constitutifs ne fasse défaut.

Indiquons ici, à nouveau, qu'aucune lésion appréciable n'a pu être mise en évidence au niveau des divers organes et tout spécialement les glandes endocrines, y compris la thyroïde et le thymus.

CONCLUSIONS

L'irrégularité des effets alopeciant du thallium chez le Lapin ou le Rat adultes nous a conduit à expérimenter sur le Raton nouveau-né qui constitue un réactif excellent pour mettre en évidence l'inhibition de la pousse des poils. L'étude de l'in-

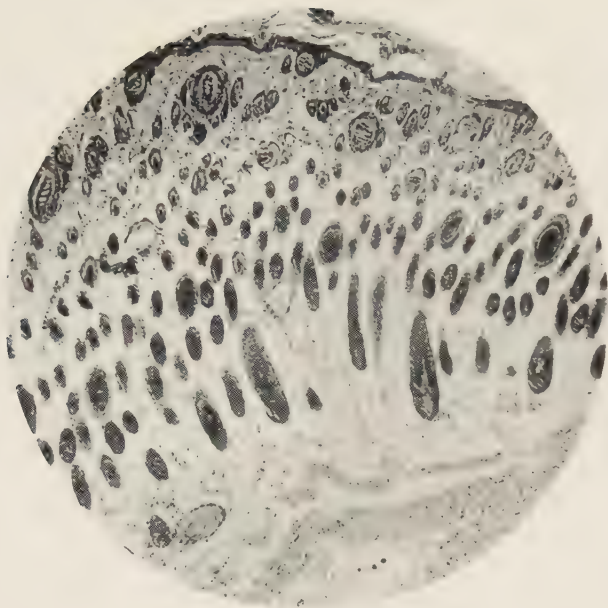


FIGURE 13 (*grossissement* : 50)
Coupe de peau de raton témoin âgé de 20 jours

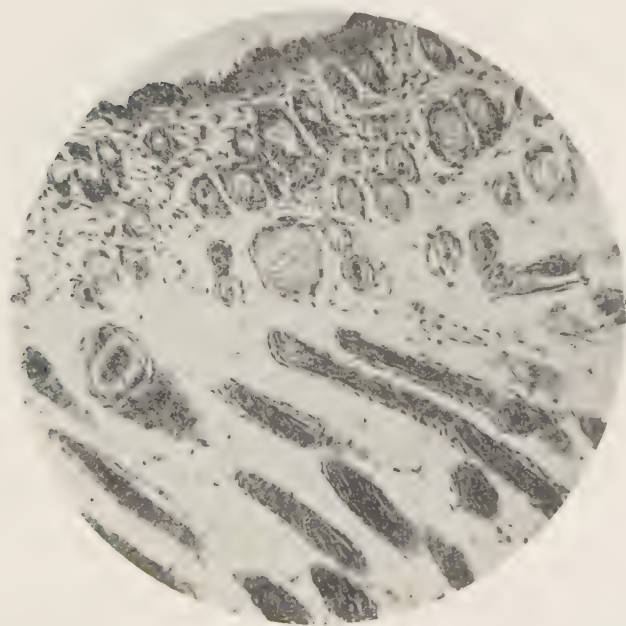


FIGURE 14 (*grossissement* : 140)
Coupe de peau de raton témoin âgé de 20 jours.

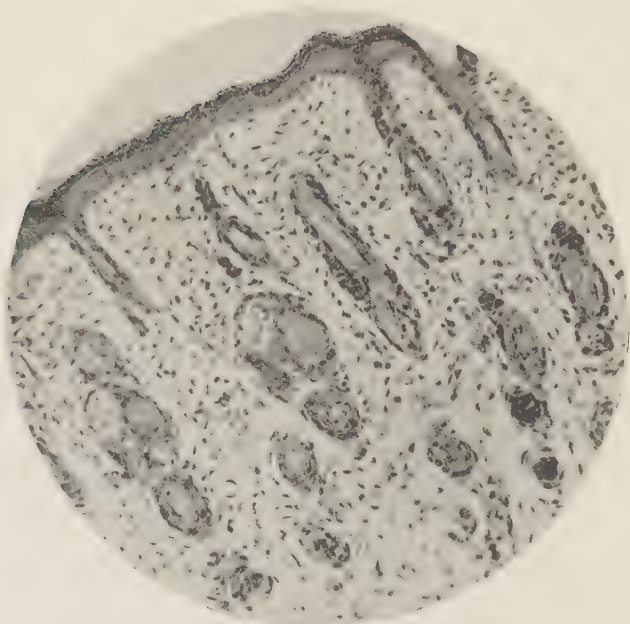
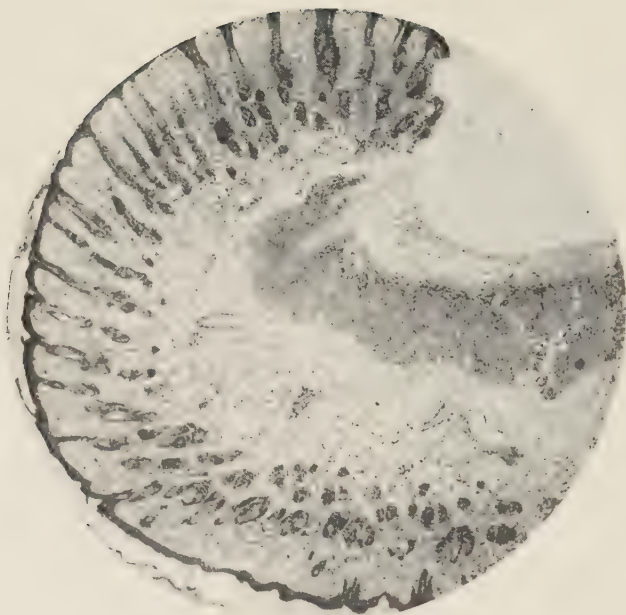


FIGURE 15 (*grossissement : 50*). — FIGURE 16 (*grossissement : 140*)
 Coupe de peau de raton intoxiqué au thallium au 16^{me} jour après le début de
 l'intoxication (25 µg de thallium par gramme de poids corporel en injection
 sous-cutanée 4 à 8 jours après la naissance).
 A noter, entre autres, la diminution et l'atrophie des follicules pileux.

fluence de divers métabolites, et en particulier des amino-acides soufrés, méthionine et surtout cystine, qui, contrairement aux divers facteurs vitaminiques et en particulier à ceux intervenant dans la nutrition de la peau, s'étaient révélés exercer dans certaines conditions un effet protecteur chez le Rat adulte, n'a pu encore être abordée, en raison des difficultés expérimentales.

En revanche, les recherches histologiques ont révélé des anomalies intéressantes au niveau de la peau et de ses annexes.

CHAPITRE IV

ÉTUDE DES VARIATIONS DE LA COMPOSITION CHIMIQUE DU SANG AU COURS DE L'INTOXICATION EXPÉRIMENTALE PAR LE THALLIUM

On sait que les concentrations de certains constituants chimiques du sang sont sous la dépendance des glandes endocrines ou du système nerveux autonome. Pour apprécier la validité de la théorie neuro-endocrinienne d'action biologique du thallium, il était donc intéressant d'étudier les variations éventuelles de tels constituants au cours de l'intoxication expérimentale par ce métal. Les indications que l'on peut relever, de ce point de vue, dans la bibliographie, sont peu nombreuses et assez contradictoires. C'est ainsi que Buschke (39 bis) a signalé les heureux effets de l'acétate de thallium dans le diabète, alors que d'autres auteurs, et en particulier Mamoli (161) et Koyanagi (146), insistent sur l'hyperglycémie que fait apparaître l'administration répétée de thallium chez le Lapin, le premier l'observant au début de l'intoxication, alors que, pour l'autre, elle n'apparaît qu'après une phase d'hypoglycémie*.

Personnellement, nous avons étudié, chez le Lapin soumis à diverses formes d'intoxication (chronique et subaiguë) par le thallium, l'évolution des taux du glucose, du cholestérol, de l'urée et aussi, à cause de leur intervention bien connue dans l'excitabilité du système nerveux autonome, du potassium et du calcium. Nous avons en outre examiné les variations de la réserve alcaline et du sodium.

Le glucose a été déterminé par la méthode au ferricyanure de Hagedorn et Jensen ou par la méthode mercurimétrique de Baudouin et Lewin, le cholestérol par la méthode colorimétrique de Grigaut, l'urée par la méthode classique à l'hypobromite après défécation trichloracétique, la réserve alcaline par la méthode de Van Slyke, le calcium par la méthode de Guillaumin. Pour le dosage du sodium et du potassium, nous avons fait appel à la photométrie de flamme.

1. — Intoxication subaiguë.

Nous l'avons étudiée sur le lot de 11 Lapins mâles (62 à 71) dont nous avons exposé plus haut les conditions d'intoxication (cf. p. 37).

* Prick et coll. (190) ont également signalé de l'hyperglycémie accompagnée de glucosurie dans des cas d'intoxications humaines par le thallium.

Le tableau n° 2 rassemble les chiffres des examens effectués avant l'intoxication et au cours de son évolution.

Etude des variations des taux de divers constituants chimiques du sang au cours de l'intoxication subaiguë par le thallium chez le Lapin.

	Avant l'intoxication		Pendant l'intoxication			
	7 j. avant	2 j. avant	10 ^e jour	15 ^e jour	19 ^e jour	40 ^e jour
a) Variations du taux de glucose (en g. par litre)						
Lapin 71 (mort le 20 ^e jour)	1,07	1,14	1,25		1,12	
Lapin 72 (mort le 13 ^e jour)	1,27	1,19	1,34			
b) Variations du taux de cholesterol (en g. par litre)						
Lapin 63 (mort le 10 ^e jour)		0,74	1			
c) Variation du taux de potassium (en mg. par litre)						
Lapin 65 (mort le 14 ^e jour)	201	210	193			
Lapin 67 (a survécu)		204	164		184	
d) Variations du taux de calcium (en mg. par litre)						
Lapin 62 (mort le 19 ^e jour)	122	113	108		111	
Lapin 70 (a survécu)	143	129	132	120		132
e) Variations du taux de l'urée (en g. par litre)						
Lapin 66 (mort le 18 ^e jour)	0,60	0,54			2,87	
Lapin 68 (mort le 15 ^e jour)	0,83	0,87	0,87			
Lapin 69 (mort le 13 ^e jour)	1	0,95	2,14			
Lapin 70 (a survécu)	0,68			1,20	2,08	0,58
f) Variations du taux de la réserve alcaline (en ml. de CO ₂ pour 100 ml.)						
Lapin 64	45,5	32,5	31,5		30,5	38
Lapin 66 (mort le 18 ^e jour)	55,8	48	41,5			

La glycémie et le taux d'urée ont également été déterminés chez un Chien mâle de 12 kg soumis à un régime pauvre en protéines ayant subi, en 15 jours, 5 injections sous-cutanées de 8 mg par kg de thallium métal (le 1^{er}, le 4^e, le 7^e, le 11^e et le 15^e jour) et mort le 16^e jour.

Avant l'intoxication, le taux de la glycémie était de 1,06 g; le 9^e jour de l'intoxication, elle était de 0,99 g. Le taux de l'urée était de 0,22 g avant l'intoxication; au 9^e jour, il était de 0,25 g et atteignait 2,80 g au moment de la mort.

2. — Intoxication chronique.

a) *Variations de la glycémie.*

Elles ont été étudiées chez un Lapin mâle auquel ont été pratiquées, en 30 jours, 4 injections de 10 mg de thallium par kg, espacées respectivement de 10, 12 et 8 jours.

Voici les taux de glucose en g par litre :

<i>Avant l'intoxication</i>		<i>Pendant l'intoxication</i>			
		2 ^e jour	12 ^e jour	22 ^e jour	30 ^e jour
Lapin 89	1,18	1,43	1,50	1,14	1,30

b) *Variations du taux de cholestérol.*

Elles ont été étudiées sur deux Lapins femelles (n^{os} 101 et 102) auxquelles ont été pratiquées, en 26 jours, 4 injections de 10 mg de thallium par kg espacées de 8, 7, 8 et 3 jours.

Voici les chiffres trouvés (en g par litre) :

<i>Avant l'intoxication</i>		<i>Pendant l'intoxication</i>		
		10 ^e jour	17 ^e jour	31 ^e jour
Lapin 101	0,62	0,70	0,68	0,85
Lapin 102	0,41	0,46	0,52	0,87

c) *Variations des taux du calcium, du potassium et du sodium.*

3 Lapins mâles (n^{os} 160, 161 et 162) reçoivent, en 22 jours, 5 injections de 10 mg de thallium par kg, espacées de 6, 3, 5, 3 et 5 jours (sauf le Lapin 162 qui, ayant succombé le 18^e jour, n'a reçu que 4 injections).

Voici les chiffres trouvés en mg par litre :

<i>Lapin 160 (mort le 31^e jour)</i>				
<i>Avant l'intoxication</i>			<i>Pendant l'intoxication</i>	
6 j. av. le j. même			18 ^e jour	22 ^e jour
Calcium	190	180	160	140
Potassium	202	190	170	150
Sodium	3.900	3.750	3.500	3.200
<i>Lapin 161 (mort le 26^e jour)</i>				
Calcium	175	170	155	130
Potassium	170	160	150	110
Sodium	3.560	3.600	3.300	3.080
<i>Lapin 162 (mort le 18^e jour)</i>				
Calcium	142	150	142	
Potassium	175	180	120	
Sodium	2.900	3.200	3.500	

Voici les chiffres trouvés parallèlement sur des animaux non intoxiqués :

<i>Lapin 163</i>				
Calcium	159	170	160	150
Potassium	3.670	3.750	180	170
Sodium	3.670	3.750	3.100	3.600
<i>Lapin 164</i>				
Calcium	148	150	170	170
Potassium	210	200	180	175
Sodium	3.080	3.200	3.100	3.500

CONCLUSIONS

En résumé, l'étude des variations de certains constituants chimiques du sang au cours de l'intoxication subaiguë ou chronique par le thallium chez l'animal a donné les résultats suivants :

a) La glycémie ne subit pas de variations vraiment significatives; il nous paraît difficile dans ces conditions de rattacher à son augmentation, comme le faisait Mamoli (161), certains des troubles caractéristiques de l'intoxication par le thallium, la production de cataracte par exemple.

b) La cholestérolémie, ainsi que l'avaient d'ailleurs déjà observé Buschke et Markus (45) chez des enfants soumis à un traitement épilatoire par l'acétate de thallium, puis Koyanagi (146) chez le Lapin, augmente de façon constante. Cette augmen-

tation du cholestérol pourrait bien traduire une réaction de défense de la surrénale, qui, comme l'ont indiqué Buschke et Markus (45), s'appauvrit en lipides au cours de l'intoxication par le thallium.

c) Le taux d'urée atteint *en général*, dans la phase pré-mortelle, des valeurs très élevées traduisant l'atteinte rénale que confirme l'apparition fréquente d'albumine dans l'urine. Parallèlement, la réserve alcaline accuse une tendance à la diminution. Signalons à ce sujet que Buschke, Loewenstein et Joël (44) ont au contraire observé de l'alcalose.

d) Si le taux du sodium ne subit pas de variations significatives, le taux du calcium et surtout celui du potassium s'abaissent de façon nette. Nos observations confirment, dans le cas du calcium, celles de Buschke, Klopstock et Peiser (43) chez le Rat. Dans le cas du potassium, en revanche, elles s'opposent aux conclusions de ces auteurs. Cette diminution du potassium tendrait à indiquer un état de sympathicotonie, alors que celle du calcium est, comme on sait, associé en général à un syndrome vagotonique. Mais, étant donné la fonte musculaire accompagnée le plus souvent de diarrhée, étant donné également le « stress » déclenché par le toxique, les phénomènes sont certainement plus complexes.

CHAPITRE V

ÉTUDE HISTOPHYSIOLOGIQUE DES ORGANES AU COURS DE L'INTOXICATION PAR LE THALLIUM

De très nombreux auteurs ont étudié histologiquement les organes humains ou animaux prélevés à la suite d'intoxication par les sels de thallium. Leurs conclusions sont très divergentes (182).

Si nous examinons par exemple les résultats publiés relativement à la peau, certains auteurs, entre autres, Truffi (237 à 242), Fiocco (96), Mamoli (162), Leighel (154), Baumann (19), Moeschlin, Zollinger et Luthy (170) et, plus récemment, Königsbauer (144) prétendent avoir observé des lésions typiques que ne retrouvent pas Buschke et ses collaborateurs.

Ces derniers signalent, par ailleurs, des lésions au niveau des glandes endocrines comme la thyroïde, les parathyroïdes et la surrénale, lésions qu'ils font valoir à l'appui de la théorie endocrinienne d'action du thallium.

Mais leurs observations sont fortement contestées par les défenseurs de la théorie cellulaire. D'autres, comme Cortella (68) et Pöhlmann (184), considèrent les altérations du système nerveux qu'ils ont mises en évidence dans l'intoxication par le thallium comme fondamentales pour la compréhension des actions du métal, mais leur opinion et les faits sur lesquels elle repose sont loin d'être unanimement reconnus.

Dans ces conditions, espérant nous-même être guidé dans nos recherches sur les mécanismes d'action des sels de thallium,

par les modifications histologiques éventuelles constatées au niveau des organes, nous avons estimé indispensable de reprendre la question de façon systématique, en faisant appel à la collaboration d'un spécialiste des problèmes histologiques, le Docteur E. Vernes, chef du service d'Anatomie pathologique à l'Institut de recherches sur le cancer du C.N.R.S. Nous avons étudié successivement l'intoxication aiguë, l'intoxication subaiguë et l'intoxication chronique. Etant donné que les faits observés ne sont significatifs que dans le cas de quelques organes, nous avons pensé qu'il serait fastidieux de donner ici les détails de notre longue série d'expérience (environ 50 animaux intoxiqués). Aussi, après avoir indiqué brièvement, pour chaque espèce animale et pour chaque type d'intoxication, les conditions d'expérience, nous présenterons ensuite sous forme de tableaux l'ensemble de nos observations pour chaque type de parenchyme et d'intoxication et pour chacune des espèces animales étudiées.

I. — Conditions d'intoxication

A) INTOXICATION AIGUE

1) *Rat* :

5 jeunes animaux, pesant de 65 à 70 g, reçoivent en 2 ou 3 jours, répartis en 2 ou 3 injections intraveineuses, 15 à 20 mg de thallium, c'est-à-dire des doses très supérieures à la dose léthale. Ils meurent 2 à 4 jours après la première injection.

2) *Lapins* :

a) 2 Lapins mâles (n°s 15 et 16) reçoivent, en l'espace de 3 à 4 jours, répartis en 3 ou 4 injections intraveineuses, 60 à 80 mg de thallium par kg. Ils meurent de 80 à 100 heures après la première injection.

b) 2 Lapins mâles (n°s 14 et 15) reçoivent, en injections intraveineuse ou sous-cutanée, 30 à 40 mg de thallium par kg. Ils meurent de 2 à 5 jours après l'injection.

B) INTOXICATION SUBAIGUE

1) *Rat* :

a) 1 Rat mâle pesant 80 g reçoit, en 5 jours, trois injections sous-cutanées de 1 mg de thallium. Il meurt 2 jours après la dernière injection.

b) 2 Rats, pesant 21 et 22 g, reçoivent, en 20 jours, 5 injections sous-cutanées de 0,250 mg de thallium. Ils meurent de 2 à 4 jours après la dernière injection.

2) *Lapin* :

8 Lapins mâles, pesant de 1.750 kg à 2 kg, reçoivent, en 12 jours, 4 injections intraveineuses de 10 mg de thallium par kg. Ils meurent de 2 à 8 jours après la dernière injection.

3) *Chien* :

1 Chien mâle, pesant 12 kg, reçoit 5 injections sous-cutanées de 8 mg de thallium en 15 jours. Il meurt 24 heures après la dernière injection.

C) INTOXICATION CHRONIQUE OU SUBCHRONIQUE

1) *Rat* :

5 Rats mâles, pesant de 110 à 125 g, reçoivent per os à l'aide d'une sonde, 3 fois par semaine, 0,40 mg de thallium. Ils meurent en 6 à 8 semaines.

2) *Lapin* :

a) 8 Lapins mâles reçoivent en injections intraveineuses, en général bi-hebdomadaires, sensiblement 10 mg de thallium par kg et par semaine. Ils meurent en 6 à 8 semaines.

b) 2 Lapins femelles reçoivent, en 26 jours, 5 injections intraveineuses de 10 mg de thallium par kg. L'un meurt 2 jours après la dernière injection, l'autre est sacrifié 24 heures après.

II. — Résultats

Ils sont consignés dans le tableau n° 2 dans lequel le chiffre 0 indique qu'il n'a pas été observé de lésions appréciables. Dans les cas où des modifications histologiques ont été mises en évidence, la proportion des résultats positifs est présentée par une fraction dont le numérateur indique le nombre de constatations positives et le dénominateur le nombre d'animaux examinés. Précisons que les examens ont été pratiqués par les techniques histologiques classiques et toujours comparativement avec les organes d'animaux témoins, en général de la même portée et, en tout cas, soumis aux mêmes conditions d'expérience, sauf l'administration de thallium.

Tableau N° 3

Organes examinés	Espèces animales	INTOXICATIONS		
		Aiguë	Subaiguë	Chronique
1) <i>Cœur</i>	a) Rat	Néant (0/3)	Néant (0/4)	—
	b) Lapin	Dégénérescence vacuolaire plus ou moins accentuée du myocarde (1/4) <i>fig. n° 17</i> Lésions inflammatoires hémorragiques péricardiques (1/4).	Néant (0/5)	Néant (0/4)
2) <i>Rate</i>	a) Rat	Etat congestif. <i>Fig. n° 18.</i> Plages hémorragiques (5/5).	Etat congestif (1/1).	Etat congestif. Plages hémorragiques (3/5).
	b) Lapin	Sinus dilatés. Cordons de Billroth plus ou moins vides de cellules (1/4). Congestion passive avec plages hémorragiques (2/4).	Etat congestif (4/7) Légère hyperplasie réticulaire et tendance sclérogène (2/7).	Sinus dilatés. Peu de cellules libres au niveau du cordons pulpaire. Légère hyperplasie réticulaire. Discrète tendance sclérogène (2/6). Etat congestif. Discrètes plages hémorragiques (2/6). Aspect légèrement cardiaque (1/6).
3) <i>Moelle osseuse</i>	a) Rat	Discrètes plages nécrotiques (1/1) <i>fig. n° 19.</i>	Lésions hémorragiques (1/5); raréfaction des éléments (1/5).	—
	b) Lapin	Néant (0/3)	Etat congestif. Raréfaction des éléments (3/3).	Plages d'allure hémorragique (1/3).
4) <i>Glandes salivaires</i>	a) Rat	Néant (0/3)	Néant (0/3)	—
	b) Lapin	—	Néant (0/3)	—

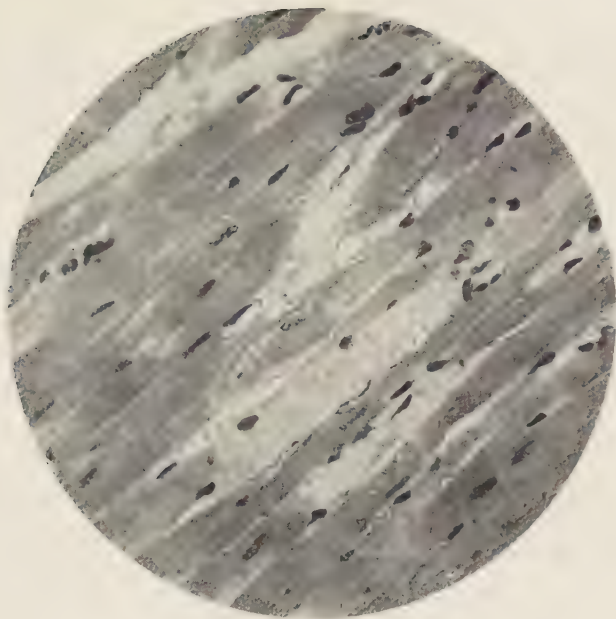


FIGURE 17 (*grossissement : 420*)
Coupe au niveau du myocarde chez le Lapin soumis à l'intoxication aiguë
par le thallium.
A noter l'état de dégénérescence vacuolaire.

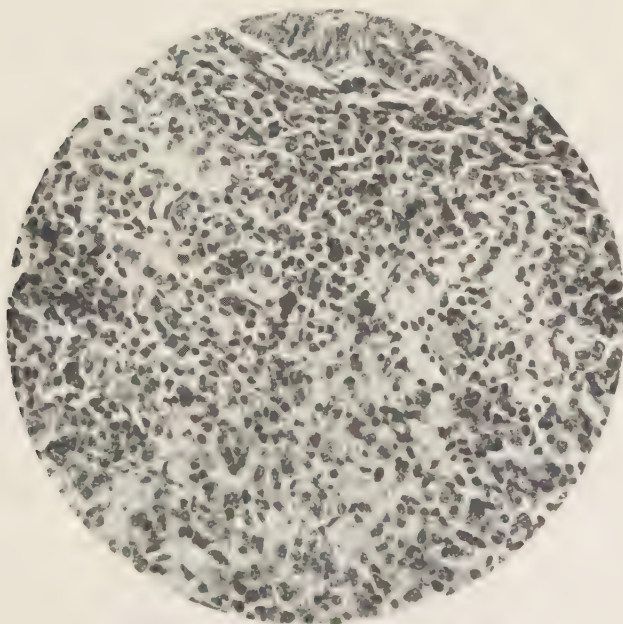


FIGURE 18 (*grossissement : 350*)
Coupe de rate chez le Rat soumis à l'intoxication aiguë par le thallium.
A noter l'état congestif.

Organes examinés	Espèces animales	INTOXICATIONS		
		Aiguë	Subaiguë	Chronique
5) <i>Œsophage</i>	a) Rat	Néant (0/2)	Néant (0/2)	—
	b) Lapin	—	Parakératose accentuée avec infiltration polymorphe œsophagienne et péri-œsophagienne (1/2).	—
6) <i>Estomac</i>	a) Rat	Néant (0/5)	Néant (0/3)	Néant (0/3)
	b) Lapin	Légère tendance sclérogène au niveau de la muqueuse. Pas de lésions musculaires (1/4).	Quelques discrètes zones nécrobiotiques et poly-poides (1/3).	Tendance sclérogène plus ou moins accentuée au niveau de la muqueuse (4/6). <i>Fig. n° 20.</i> Discret état dégénératif de la musculature (1/6). <i>Fig. n° 20.</i> Intramusculaire (1/6).
7) <i>Intestin</i>	a) Rat	Néant (0/3)	Néant (0/2)	—
	b) Lapin	Néant (0/2)	—	—
	c) Chien	—	Néant (0/1)	—
8) <i>Pancréas</i>	a) Rat	Néant (0/4)	Néant (0/3)	Néant (0/2)
	b) Lapin	Diminution notable des îlots de Langerhans (1/2).	Néant (0/2)	Diminution notable des îlots de Langerhans (1/4).
9) <i>Foie</i>	a) Rat	Etat congestif avec plages hémorragiques (5/5)	Etat congestif (1/6).	Léger état congestif (1/1).
	b) Lapin	Id. (2/4).	Etat congestif (4/7). Cellules inflammatoires mononucléaires perivasculaires (2/7)	Légère infiltration inflammatoire polymorphe au niveau des espaces de Kiernan.

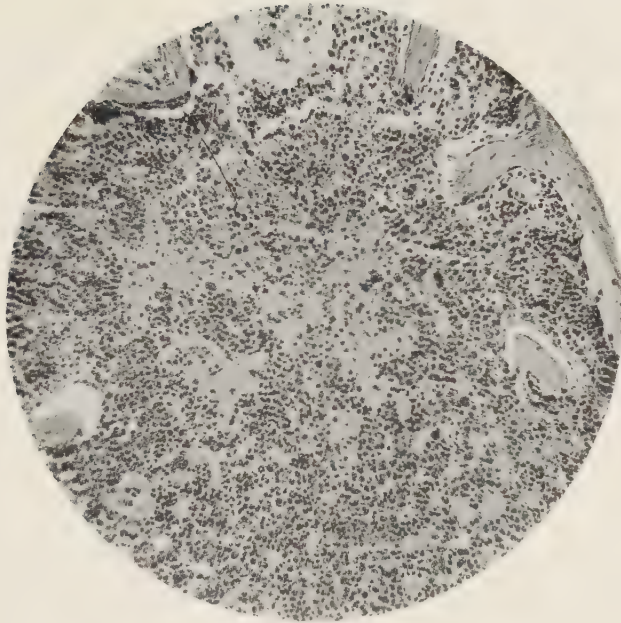


FIGURE 19 (*grossissement : 140*)

Coupe de moelle osseuse chez le Rat soumis à l'intoxication aiguë par le thallium. A noter les plages nécrotiques discrètes.

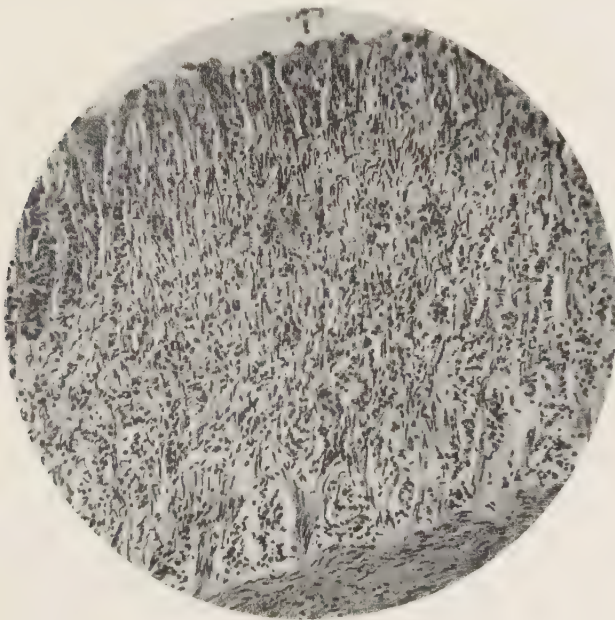


FIGURE 20 (*grossissement : 140*)

Coupe d'estomac chez le Lapin soumis à l'intoxication chronique par le thallium. A noter la tendance sclérogène au niveau de la muqueuse et le discret état dégénératif de la musculature.

Organes examinés	Espèces animales	INTOXICATIONS		
		Aiguë	Subaiguë	Chronique
				Quelques zone nécrobiotiques avec infiltrations inflammatoires polynucléaires, de siège irrégulier (1/6). <i>Fig. n° 21.</i> Aspect légèrement cardiaque (1/6). Quelques plages hémorragiques (3/6). <i>Fig. n° 22.</i>
10) <i>Poumon</i>	a) Rat	Etat congestif avec plages hémorragiques (4/4).	Edème (2/5). Etat congestif surtout dans les zones périphériques (3/5) avec plages hémorragiques (2/5). <i>Fig. n° 23.</i>	Etat congestif avec plages hémorragiques (2/2).
	b) Lapin	Néant (0/2)	Edème (1/6). Etat congestif surtout dans les zones périphériques (5/6) avec plages hémorragiques (3/6).	Atélectasie partielle (2/5).
11) <i>Rein</i>	a) Rat	Etat congestif (5/5). Etat granuleux ou vacuolaire des éléments des tubes contournés (2/5).	Néant (0/5)	Discret état vacuolaire de quelques tubes contournés. Congestion passive (2/3).
	b) Lapin	Etat congestif avec plages hémorragiques. Lésions épithéliales vacuolaires surtout au niveau des tubes contournés et inter-	Etat vacuolaire de l'épithélium de certains tubes contournés (1/6).	Etat vacuolaire accusé de l'épithélium des tubes contournés (6/7). Etat congestif avec quelques petites plages hémorragiques

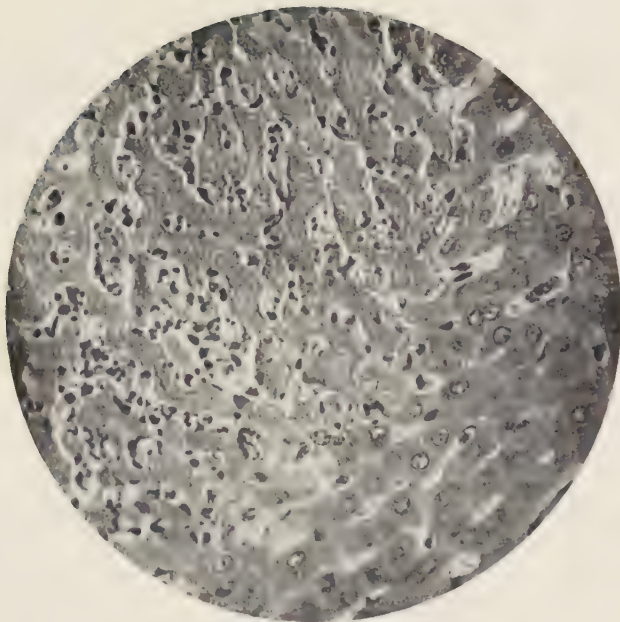


FIGURE 21 (*grossissement : 180*)

Coupe de foie chez le Lapin soumis à l'intoxication chronique par le thallium. A noter une légère infiltration inflammatoire polymorphe au niveau des espaces de Kiernan et quelques zones nécrobiotiques avec infiltrations inflammatoires polynucléaires.

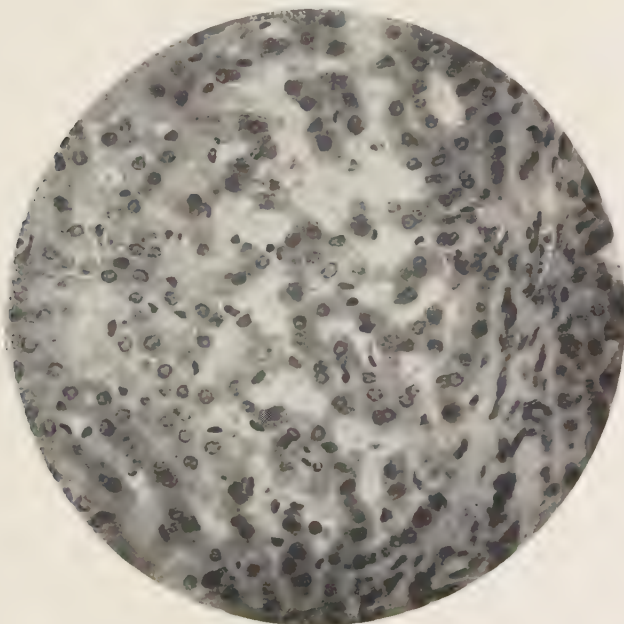


FIGURE 22 (*grossissement : 350*)

Coupe de foie chez le Lapin soumis à l'intoxication chronique par le thallium. A noter l'aspect légèrement cardiaque et la présence de quelques plages hémorragiques.

Organes examinés	Espèces animales	INTOXICATIONS		
		Aiguë	Subaiguë	Chronique
		médiaires (5/5). Mêmes lésions au niveau de l'anse de Henle, Masses dans les tubes contournés (2/5). <i>Fig. n° 23 bis.</i>		(7/7). Aspect lé- gèrement cardia- que (1/7).
12) <i>Vessie</i>	Lapin	Néant (0/2)	—	—
13) <i>Testi- cule</i>	a) Rat	Spermatogénèse très altérée (2/5) ou simplement diminuée (3/5).	<i>Ratons âgés d'un mois</i> Spermatogénèse plus ou moins al- térée (1/1).	Spermatogénèse plus ou moins al- térée. Présence de cellules multi- nuclées dans les canaux épydidi- maires (1/).
	b) Lapin	Spermatogénèse plus ou moins al- térée (3/4).	Spermatogénèse abolie (2/6) ou plus ou moins al- térée (2/6). <i>Fig. n° 24.</i>	Spermatogénèse plus ou moins al- térée et diminuée (5/6). Irrégularités cy- tologiques multi- ples avec plages à tendance nécro- tiques (1/6).
	c) Chien	—	Néant (0/1)	
14) <i>Prostate</i>	Lapin	Néant (0/1)	—	—
15) <i>Ovaire</i>	Lapin	—	—	Néant (0/2)
16) <i>Thy- roïde</i>	a) Rat	Néant (0/4)	Néant (0/4)	—
	b) Lapin	Néant (0/4) <i>Fig. n° 25.</i>	Néant (0/5)	Néant (0/10)
	c) Chien	—	Néant (0/1)	—
17) <i>Para- thyroïdes</i>	a) Rat	Néant (0/4)	Néant (0/2)	—
	b) Lapin	Néant (0/3)	Néant (0/2)	—

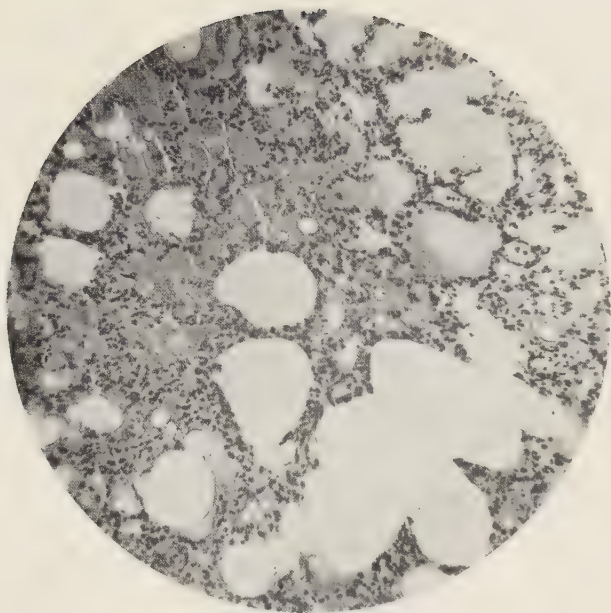


FIGURE 23 (*grossissement* : 140)

Coupe de poumon chez le Rat soumis à l'intoxication subaiguë par le thallium.

A noter l'état congestif avec plages hémorragiques surtout dans les zones périphériques.



FIGURE 23 bis (*grossissement* : 180)

Coupe de rein chez le Lapin soumis à l'intoxication aiguë par le thallium.
A noter l'état congestif avec plages hémorragiques et surtout les lésions épithéliales vacuolaires au niveau de l'anse de Henle et des tubes contournés et intermédiaires.

Organes examinés	Espèces animales	INTOXICATIONS		
		Aiguë	Subaiguë	Chronique
18) <i>Hypophyse</i>	a) Rat	Etat congestif. Prédominance marquée des éléments chromophobes (1/3).	Néant (0/3)	Etat congestif intense (1/1). <i>Fig. n° 26</i>
	b) Lapin	Néant (0/3)	Néant (0/3)	—
19) <i>Surrénale</i>	a) Rat	Etat congestif (3/3) <i>fig. n° 27.</i>	Etat congestif (1/3).	Néant (0/2)
	b) Lapin	Etat congestif avec quelques plaques hémorragiques (1/4).	Néant (0/6)	Légère diminution des spongiocytes.
	c) Chien	—	Néant (0/1)	—
20) <i>Thymus</i>	Jeunes rats	—	Néant (0/3)	—
21) <i>Cerveau</i>	a) Rat	Néant (0/5)	Néant (0/4)	Néant (0/3)
	b) Lapin	Néant (0/2)	Néant (0/2)	Néant (0/3)
22) <i>Cervelet</i>	a) Rat	Néant (0/4)	—	—
	b) Lapin	Néant (0/2)	—	—
23) <i>Mœlle épinière</i>	Lapin	Lésions dégénératives très importantes au niveau de la zone blanche (2/3). <i>Fig. n° 28.</i>	« Aspect criblé » de la zone blanche (1/1).	
24) <i>Ganglion Sympathique</i>	Lapin		Néant (0/2)	
25) <i>Œil</i>	Lapin	Néant (0/2)		

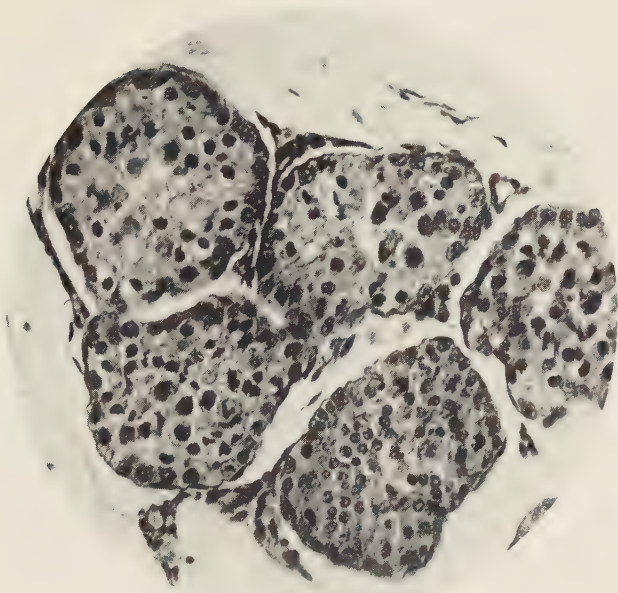


FIGURE 24 (*grossissement* : 350)
 Coupe de testicule chez le Lapin soumis à l'intoxication subaiguë par le
 thallium.
 A noter les altérations de la spermatogénèse.

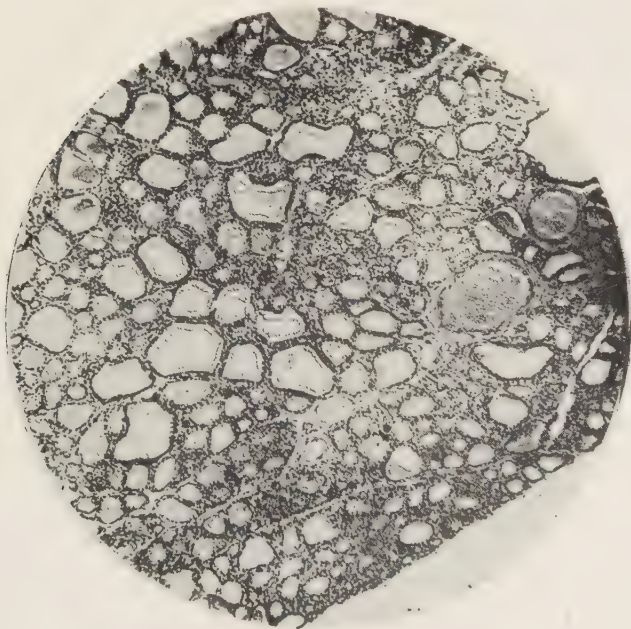


FIGURE 25 (*grossissement* : 60)
 Coupe de thyroïde chez le Lapin soumis à l'intoxication aiguë par le thallium
 A noter l'absence d'anomalie histologique.

Organes examinés	Espèces animales	INTOXICATIONS		
		Aiguë	Subaiguë	Chronique
26) <i>Peau</i>	a) Rat	Allure atrophique (1/4).	Atrophie plus ou moins marquée du système pileux (4/4).	Néant (0/1)
	Raton nouveau-né	Lésions typiques. <i>Fig. 15 et 16.</i>		
	b) Lapin	Lésions inflammatoire subaiguës chroniques (2/3).	Id. (4/6).	Atrophie du système pileux (2/7).

CONCLUSIONS

En résumé, si de notre étude histologique nous essayons de dégager quelques faits saillants, la conclusion qui s'impose à nous est que le thallium, contrairement à d'autres métaux lourds comme le mercure, le cadmium ou l'uranium, ne lèse que de rares organes et encore, sauf dans le cas de la peau chez le très jeune Raton, pas d'une façon constante.

1. — La diminution plus ou moins marquée de la spermatogénèse que nous avons retrouvée fréquemment chez les diverses espèces expérimentées et dans toutes les formes d'intoxication, confirmant ainsi les observations antérieures de Buschke et Peiser (50) et de Hecke (120), atteignent parfois un degré différent chez le même animal suivant le testicule examiné.

2. — Les lésions de dégénérescence vacuolaire au niveau des tubes contournés du rein, déjà signalées, entre autres, par Dal Collo (76), Schneider (212) et Ariewitsch (7), sont très irrégulières; elles peuvent manquer chez des animaux présentant par ailleurs, dans la phase prémortelle, une augmentation marquée du taux de l'urée.

3. — Les lésions de la peau sont également loin d'être constantes; de plus, elles sont discrètes, consistant surtout en raréfaction et atrophie des follicules pileux. Nous avons vu qu'elles sont beaucoup plus marquées et certainement plus significatives chez le Rat nouveau-né qui, soumis à l'action du thallium, constitue un véritable réactif de l'inhibition de la pousse du poil. Le fait qu'elles ne soient pas constantes chez les animaux adultes, du moins sur les espèces que nous avons examinées,

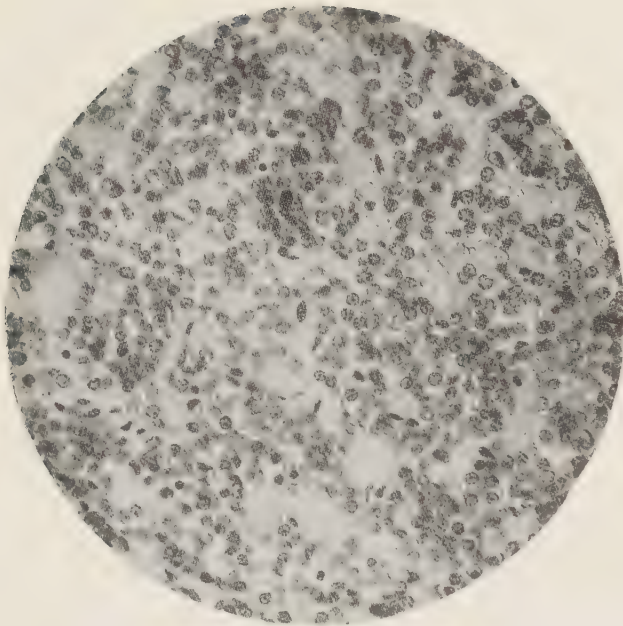


FIGURE 26 (*grossissement : 350*)
Coupe d'hypophyse chez le Rat soumis à l'intoxication chronique par le thallium.
A noter l'état congestif intense.

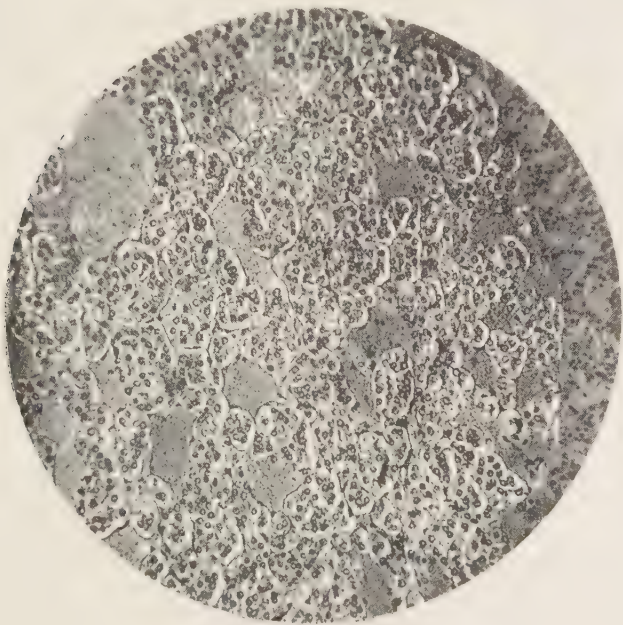


FIGURE 27 (*grossissement : 350*)
Coupe surrénale de Rat soumis à l'intoxication aiguë par le thallium.
A noter l'état congestif.

résulte sans doute des variations d'activité physiologique de la peau et de ses annexes; il explique les divergences relevées dans la bibliographie de ce point de vue.

4. — Assez fréquemment, nous avons rencontré une tendance sclérogène de la muqueuse stomacale. Rappelons à ce sujet que Buschke et Peiser (53), Dal Collo (76), Olivier (175) et Leigheb (154), entre autres, avaient signalé l'apparition chez le Rat soumis à l'intoxication chronique par le thallium d'altérations typiques de l'estomac antérieur; certains auteurs avaient même pensé à un effet cancérigène possible du thallium. Nous n'avons personnellement jamais observé que des proliférations bénignes de la muqueuse stomacale.

5. — Les lésions inflammatoires diffuses, assez souvent hémorragiques, produites par le thallium au niveau de divers organes (rate, moelle osseuse, poumon, rein, hypophyse, surrénale...), sont à souligner, car on les retrouve de façon à peu près constante. Leur observation nous a conduit à suspecter une action favorisante du thallium sur la perméabilité capillaire que nous avons effectivement pu démontrer et qui fera l'objet d'un travail ultérieur.

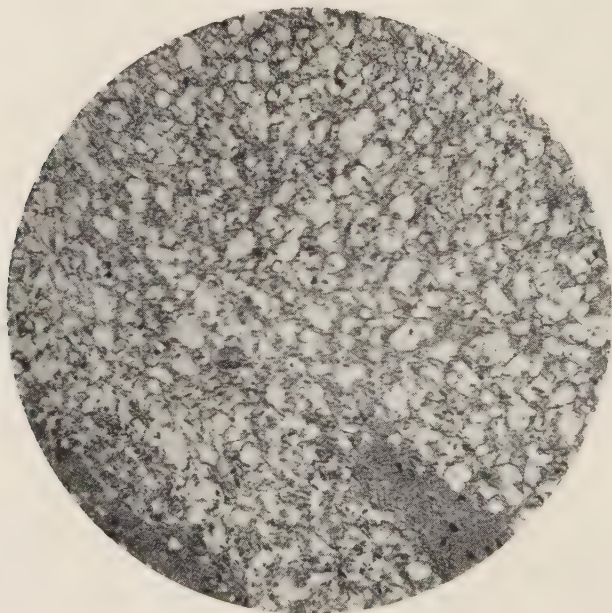


FIGURE 28 (*grossissement* : 140)

Coupe de moelle épinière de Lapin soumis à l'intoxication aiguë par le thallium. A noter les lésions dégénératives très importantes au niveau de la zone blanche.

6. — Dans certains cas, et plus précisément au cours des intoxications aiguës ou subaiguës chez le Lapin, apparaissent des lésions dégénératives au niveau de la zone blanche de la moelle épinière, qui ne sont peut-être pas sans rapport avec les phénomènes de paralysie du train postérieur caractérisant la phase terminale de l'action toxique du métal. En revanche, nous n'avons retrouvé que dans un cas les lésions du système nerveux central signalées, entre autres, par Cortella (68), par Munch, Ginsburg et Nixon (172) et aussi par Prick et coll. (190).

7. — Sauf le testicule, les glandes endocrines, et en particulier l'hypophyse, le thymus, la surrénale, les parathyroïdes et la thyroïde, ne montrent aucune lésion vraiment spécifique. Nos résultats à cet égard cadrent avec les observations faites par Moeschlin et ses collaborateurs (170) dans un cas d'intoxication mortelle chez l'homme, mais ils s'opposent à ceux obtenus chez l'animal par Buschke et ses collaborateurs qui, à vrai dire, sont loin eux-mêmes d'avoir trouvé de manière constante les altérations morphologiques qu'ils font valoir en faveur de leur théorie d'action neuro-endocrinienne du thallium.

Nous tenons à bien préciser que nos conclusions ne sauraient exclure la possibilité de l'existence de lésions plus discrètes dont la démonstration nécessite la mise en œuvre de techniques de cytologie beaucoup plus fines que celles que nous avons employées. Dans cette direction de recherches, Wen Chao Ma et Jui Wu Mu (258) ont déjà obtenu des résultats intéressants en étudiant les modifications de l'appareil de Golgi et des mitochondries des cellules de la thyroïde chez le Rat soumis à l'intoxication par le thallium.

CHAPITRE VI

ÉTUDE DE L'INFLUENCE DU THALLIUM SUR LA FONCTION THYROIDIENNE

Nous avons vu que Buschke et ses collaborateurs rapportaient pour une grande part les effets biologiques du thallium à l'action exercée par le métal sur la glande thyroïde. Il faut toutefois bien reconnaître que les arguments expérimentaux apportés par ces auteurs à l'appui de leur opinion sont assez pauvres. Ils ont indiqué, entre autres, que le thallium empêche, dans certaines conditions, la métamorphose des Batraciens (42). Mais il n'est pas prouvé que ce soit en inhibant le fonctionnement de la thyroïde. En effet, Huxley et Curtis (126) n'ont pu mettre en évidence aucune action antagoniste du thallium vis-à-vis des effets d'extraits thyroïdiens ou de préparations iodées sur la métamorphose des têtards. Ils ont observé plutôt un effet excitant du thallium sur cette dernière. Aussi combattent-ils, avec Balbi (13), l'opinion d'après laquelle le thallium aurait une action spécifique sur la thyroïde. Par ailleurs, si Dal Collo (76), Mamoli (161) et Leigheb (154) ont observé des lésions histologiques au niveau de la thyroïde au cours de l'intoxication par le thallium, d'autres auteurs, et en particulier Baumann (19), Lansbury (152) et Buschke et ses collaborateurs eux-mêmes (44), n'ont, comme nous, noté aucune modification caractéristique.

Mais, comme des perturbations fonctionnelles peuvent se manifester sans que le support anatomique paraisse atteint, nous avons pensé qu'il convenait d'étudier le fonctionnement thyroïdien au cours de l'intoxication par le thallium. Une telle étude présentait de l'intérêt pour essayer de comprendre non seulement les effets toxiques généraux du thallium, mais encore son action alopeciante.

C'est en effet une notion classique que la pousse des plumes chez les oiseaux et des poils chez les mammifères est condi-

tionnée par l'activité hormonale de la thyroïde (cf. Jacquot R. (132 *bis*)).

On sait que la thyroïdectomie empêche la mue tant chez la Poule que chez le Pigeon. Chez les Mammifères, elle ralentit et paraît même supprimer la croissance des poils. C'est ainsi que la production de laine est notablement diminuée chez le Mouton privé de thyroïde (cf., entre autres, Marston et Pierce (160 *bis*)). Des faits analogues ont été retrouvés chez le Lapin et le Rat par Asher et Furuya (8 *bis*), par Chang (64) et aussi par Mahavedan (159). Ce dernier a montré en outre que l'administration d'iodocaséine à doses convenables stimulait la pousse du poil chez le Rat blanc.

Pour étudier le fonctionnement thyroïdien, nous avons, d'une part, suivi le métabolisme basal d'animaux soumis à une intoxication chronique et, d'autre part, étudié l'effet direct exercé sur la thyroïde par le toxique en utilisant le test d'hypertrophie pondérale de cette glande proposé par Astwood et ses collaborateurs (9) pour caractériser l'action des inhibiteurs de la fonction thyroïdienne, test dont la valeur a été précisée par Bargeton, Krumm-Heller et De Fombelle (16). L'augmentation de poids serait, d'après les travaux de Courrier et ses collaborateurs (69), due à une action d'autorégulation de la thyroïde d'origine anté-hypophysaire.

I. — Influence du thallium sur le métabolisme de base

Nous l'avons étudiée chez le Lapin et chez le Rat.

1) LAPIN (intoxication subaiguë).

a) *Protocole expérimental.*

La technique utilisée pour la mesure du métabolisme de base est celle de Benedict en circuit fermé telle qu'elle a été décrite par Kayser (136).

Les mesures ont été effectuées une fois par semaine sur trois Lapins, les animaux étant maintenus à jeun pendant les deux jours précédant la détermination. Au bout d'un mois, les animaux ont été laissés au repos pendant une quinzaine de jours. Ils ont alors reçu deux fois par semaine en injections sous-cutanées 10 mg par kg de thallium sous forme de sulfate et, au bout de 8 jours, on a effectué les mesures qui ont pu être répétées seulement sur un des animaux, les deux autres ayant succombé entre temps à l'action du toxique en accusant une chute de poids considérable.

Tableau n° 4

MÉTABOLISME BASAL ET TEMPÉRATURE CENTRALE CHEZ LE LAPIN AVANT

Lapin	Poids	Date	Température		Cal/kg /heure
			avant	après	
N° 1	2,350 kg	13/11/50	38°5	38°	2,15
	2,360 kg	20/11/50	38°5	38°	2,53
	2,330 kg	27/11/50	38°	38°	2,10
	<i>Moyenne</i>				2,26
N° 2	2,245 kg	13/11/50	38°	38°	2,65
	2,080 kg	20/11/50	38°	38°	2,85
	1,880 kg	27/11/50	38°	38°	2,71
	<i>Moyenne</i>				2,73
N° 3	2,330 kg	8/11/50	38°	37°9	2,38
	2,300 kg	15/11/50	38°	38°	2,38
	2,150 kg	22/11/50	38°	38°	2,40
	2,000 kg	29/11/50	38°	38°	2,50
<i>Moyenne</i>					2,39

ET APRÈS TRAITEMENT PAR LE THALLIUM

Poids	Date	Température		Cal/kg/H	Différences observées
		avant	après		
à partir du 6/12/50, injection de 10 mg/kg de SO ₂ TI ₂ 2 fois par semaine.					
1,720 kg	11/12/50	37°	37°	2,23	
				2,23	—1 p. 100
	11/12/50	38°	37°5	2,39	—12 p. 100
	18/12/50	37°7	37°9	2,68	—2 p. 100
	13/12/50	37°8	38°	2,29	
				2,29	—5 p. 100

b) *Résultats expérimentaux.*

L'ensemble des chiffres obtenus a été groupé dans le tableau n° 3 où est indiquée pour chaque animal, avec le métabolisme basal, la température centrale avant et après la mesure.

La lecture de ce tableau ne montre aucune différence vraiment significative dans les valeurs du métabolisme de base avant et au cours de l'intoxication. On constate également que la température centrale n'est pas touchée.

Ainsi, dans les conditions où nous nous sommes placé, le thallium, à doses d'intoxication subaiguë, n'exerce chez le Lapin aucune influence sur le métabolisme de base et sur la température centrale.

2) RAT.

a) *Protocole expérimental.*

Les mesures du métabolisme basal ont été effectuées dans ce cas par la méthode de Bargeton et Krumm-Heller (17) par mesure de la consommation d'oxygène à 29,5° après jeûne de 16 à 20 heures.

10 Rats mâles de souche Wistar, pesant 125 g environ, sont divisés en deux lots de 5 animaux.

5 Rats sont conservés comme témoins. Les cinq autres sont soumis à une intoxication subchronique par le sulfate de thallium, administré par voie parentérale à raison de trois injections par semaine de 5 mg de thallium par kg.

Le métabolisme de tous les animaux, témoins et traités, est déterminé une fois par semaine, à intervalles réguliers de 7 jours, jusqu'à la mort des animaux intoxiqués. Pendant toute la durée de l'expérimentation, les Rats sont nourris *ad libitum* avec un régime standard et maintenus à la température de la neutralité thermique ($20^{\circ},5 \pm 0,5$).

b) *Résultats expérimentaux.*

Ils sont rassemblés dans le tableau n° 5, le métabolisme basal étant exprimé en Cal/m²/24 h. Le calcul est effectué après réduction de la consommation d'oxygène à 0° et 760 mm de mercure, en prenant 4,702 Cal/l comme valeur calorifique de l'oxygène correspondant au quotient respiratoire fixé à 0,72 — la surface corporelle étant évaluée par la formule de Muhl

$S = K \sqrt[3]{P^2}$, S étant la surface en m², P le poids en kg et K étant égal à 0,091. A côté de ce mode classique d'expression du métabolisme basal, nous avons fait figurer la valeur absolue de la consommation d'oxygène par animal ainsi que le poids corporel des animaux.

Tableau n° 5

Variations du métabolisme basal au cours de l'intoxication subchronique par le thallium chez le Rat

Semaine	Poids moyen	Ecart type	Consomma- tion O ₂ /50 min./Rat en ml.	Ecart type	Cal/m2/24 h	Ecart type
I. — TÉMOINS						
0 avant	124,4	4,5	187,4	10,5	826	36
1	138,2	6	174,8	12,5	750	55
2	169,2	8,2	213,4	14,2	772	50
3	193	11,6	234,2	32,4	772	100
4	206,2	10,9	246,2	31,5	779	95
II. — ANIMAUX TRAITÉS						
0 avant	125,8	2,8	180,8	5,6	788	27
1	137,2	2	191	6,5	792	27
2	162	3,3	202,6	18,4	749	67
3	164,2	16,7	190,2	15	714	62
4	156,7	14	177,2	13,7	675	87
Tous les animaux sont morts au cours de la cinquième semaine.						

L'examen de ces résultats montre une légère tendance à une diminution du métabolisme basal, ainsi que l'avaient déjà observé Jui Wu Mu et Ch'Uank'Uei'Hu (135) chez le même animal après une dose unique d'acétate de thallium. Notons que cette diminution apparaît au moment où se manifestent les symptômes classiques de l'intoxication, c'est-à-dire la perte du poil, l'œdème du museau et la chute de poids.

L'évaluation statistique des résultats par calcul des droites de régression nous a permis de tracer les courbes n° 29 exprimant la valeur du métabolisme en fonction du temps.

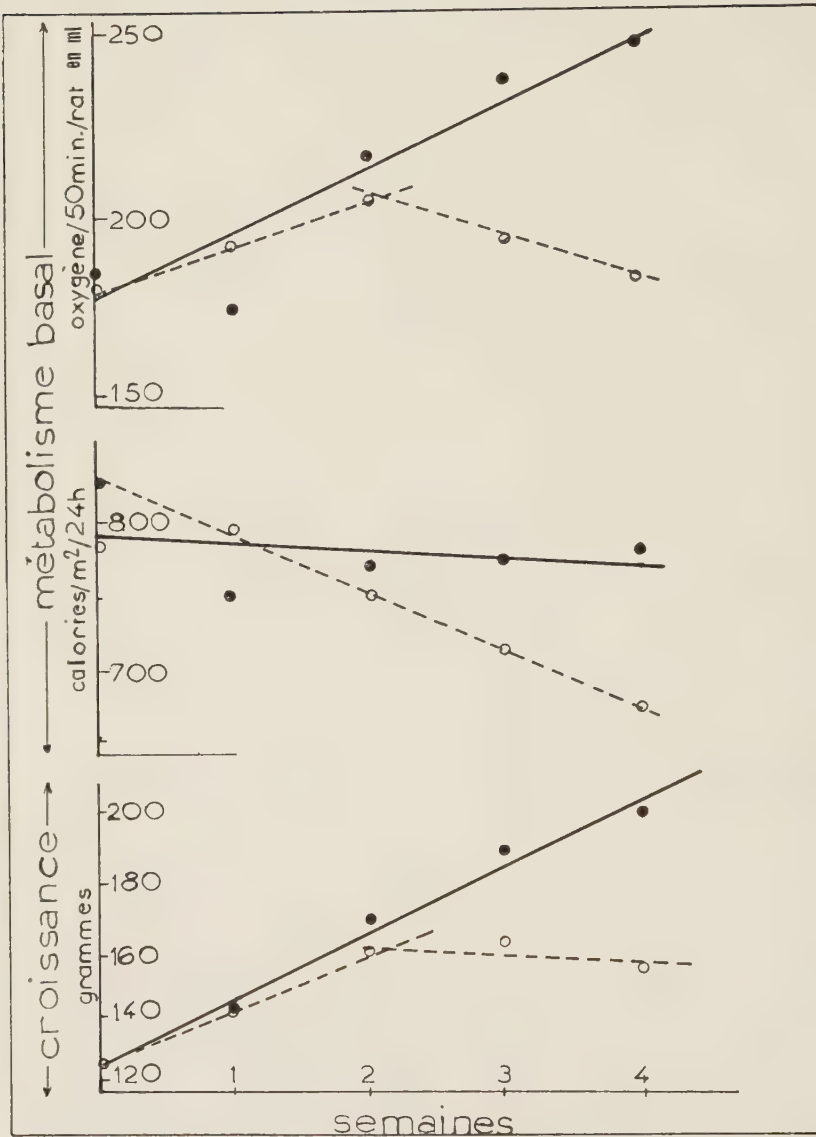


FIGURE 29
Croissance et métabolisme basal chez le Rat soumis à l'intoxication chronique par le thallium.
— / — Animaux témoins.
- - - Animaux intoxiqués.

Les conclusions doivent demeurer réservées, étant données, d'une part l'assez grande dispersion des mesures du métabolisme basal et d'autre part la baisse de poids marquée des animaux intoxiqués. Cette dernière rend discutable l'attribution à une atteinte thyroïdienne de la légère baisse du métabolisme que peut également expliquer un ralentissement ou un arrêt de la croissance.

En résumé, dans les conditions où nous nous sommes placé, aussi bien chez le Lapin que chez le Rat, le thallium ne provoque pas une baisse du métabolisme de base suffisamment significative pour permettre de conclure à une atteinte thyroïdienne.

II. — Influence du thallium sur le poids de la thyroïde (Test d'hypertrophie pondérale)

Nous avons expérimenté sur le Rat.

Première série d'expériences

1) *Protocole expérimental.*

20 Rats mâles pesant entre 60 et 70 g, âgés de 4 à 5 semaines, sont divisés en deux lots de 10.

10 animaux sont conservés comme témoins, les 10 autres sont intoxiqués per os, le thallium étant incorporé au régime, administré *ad libitum*, à la concentration de 0,005 g en thallium pour 100 g. Les animaux sont sacrifiés à l'éther après 13 jours d'intoxication. Les thyroïdes sont prélevées et pesées sur une balance à lecture directe moins d'une minute après leur dissection; leur poids est exprimé par rapport au poids corporel.

Sur les 10 animaux soumis au régime additionné de thallium, 5 sont morts au cours de l'expérience; les 5 autres présentaient les symptômes classiques observés au cours de l'intoxication par le thallium, en particulier un état d'amaigrissement marqué.

2) *Résultats.*

Ils sont rassemblés dans le tableau ci-dessous.

	Poids initial moyen	Poids final moyen	Poids de la thyroïde rapporté à 100 g de poids corporel	Ecart type
Témoins	61,3 g	109,7 g	12,35 mg	3,30
Intoxiqués	62,8 g	54 g	14,2 mg	2,04

On voit que les poids des thyroïdes rapportés à 100 g ne sont pas statistiquement différents et, par conséquent, nous pouvons conclure que le poids des thyroïdes des animaux traités est sensiblement égal à celui des animaux sains ayant même poids corporel.

2^e série d'expériences

La différence de poids rendant difficile l'interprétation des résultats précédents, nous avons repris la même expérience en diminuant la dose de toxique.

1) Protocole expérimental.

Nous avons opéré comme précédemment sur 20 Rats mâles divisés en deux lots de 10 animaux.

10 Rats sont gardés comme témoins; les 10 autres sont soumis au régime de base additionné de 0,002 % g de thallium.

Les animaux sont sacrifiés après 10 jours d'intoxication et les thyroïdes prélevées et pesées.

2) Résultats.

	Poids initial moyen	Poids final moyen	Poids de la thyroïde rapporté à 100 g de poids corporel	Ecart type
Témoins	55,85 g	93,25 g	14,25 mg	1,6
Traités	55,9 g	90,1 g	13,1 mg	1,7

On voit que, pour cette dose plus faible de thallium ne déterminant pas de chute de poids, les poids corporels et les poids des thyroïdes des animaux traités et des animaux témoins ne sont pas statistiquement différents. Nos résultats de ce point de vue s'opposent à ceux de Sappino (210), d'après lesquels le poids de la thyroïde augmente chez le Rat soumis à l'intoxication chronique par l'acétate de thallium.

Indiquons, pour terminer, que l'examen histologique comparé de la glande thyroïde chez les animaux témoins et les animaux intoxiqués a été pratiqué systématiquement, aussi bien dans l'expérimentation relative au métabolisme de base que dans celle utilisant le test pondéral. Il n'a révélé aucune différence nette. Les dimensions des vésicules, l'aspect de leur épithélium et l'abondance de la colloïde étaient sensiblement iden-

tiques. Nos observations dans ce domaine confirment nos constatations précédentes. Elles s'opposent, en revanche, aux conclusions de Leigh (154), d'après lesquelles, chez le Cobaye et le Rat intoxiqués par l'acétate de thallium, on peut mettre en évidence des lésions de dégénérescence étendues au niveau de la thyroïde.

CONCLUSIONS

En résumé, aucun des trois tests que nous avons utilisés (examen histologique, mesure du métabolisme de base et test d'hypertrophie pondérale) n'a permis de mettre en évidence une atteinte thyroïdienne au cours de l'intoxication par le thallium.

CHAPITRE VII

INFLUENCE DU THALLIUM SUR LE CYCLE ŒSTRAL DES RONGEURS

Ainsi que nous l'avons déjà exposé, d'après Buschke et collaborateurs (57), dont les résultats ont été confirmés par Del Castillo, le thallium supprime, dans certaines conditions, le cycle œstral chez la Souris blanche. Cet effet est réversible, car on peut faire réapparaître le cycle par injection d'œstrone et d'une préparation gonadotrope. Il était intéressant à plus d'un titre d'en préciser le mécanisme. On pouvait se demander en particulier s'il ne traduisait pas une action antigonadotrope au niveau de l'hypophyse. Un nouvel argument s'est ajouté à ces considérations, lorsque nous avons constaté, comme nous le verrons plus loin, que l'hypophyse paraissait fixer, de même d'ailleurs que les glandes sexuelles (testicules et ovaires), des taux relativement élevés de thallium au cours des intoxications expérimentales. Enfin, l'augmentation de la cholestérolémie, qui s'observe en général chez le Lapin soumis à l'intoxication chronique par le thallium, nous avait conduit à supposer une intervention du métal dans le métabolisme des hormones stéroïdes.

Pour toutes ces raisons, nous avons repris l'étude des effets du thallium sur les phénomènes sexuels, et tout spécialement sur le cycle œstral du Rat. Etant donnée la toxicité du thallium, nous n'avons pas cru devoir expérimenter sur l'animal hypophysectomisé dont la survie est déjà difficile. Nous avons préféré utiliser, d'une part des animaux impubères, d'autre part des animaux adultes castrés.

Première série d'expériences

Chez l'animal impubère, nous avons voulu voir si les effets des stéroïdes normalement produits à la puberté étaient inhibés par le thallium.

Protocole expérimental.

36 Rats impubères, par moitié mâles et femelles, pesant de 30 à 45 g, sont répartis en 3 lots, l'un d'eux (n° 1) constituant le lot témoin. Dans les deux autres lots (n°s 2 et 3), chaque animal reçoit, 3 fois par semaine, en injections sous-cutanées, 5 µg de thallium par g. Dans le lot n° 2, chaque animal reçoit en outre, au bout de trois semaines, pendant quatre jours consécutifs, 0,5 ml d'hormone gonadotrope sérique à 10 unités internationales par ml, soit en tout 20 unités internationales.

Les mâles étant morts au bout de 9 injections (45 µg de thallium par g), nous nous sommes borné à l'étude des femelles.

Les constatations faites peuvent se résumer brièvement.

Chez tous les animaux, les ouvertures de vagin et la formation du canal vaginal ont lieu sensiblement à la même date et, en activant la puberté par injections d'hormone gonadotrope, la transformation ovarienne se fait normalement dans tous les cas. Le thallium n'exerce donc pas, dans ces conditions, d'effet antigonadotrope.

Parallèlement, nous avons procédé à l'examen histologique des principales glandes endocrines : surrénale, thyroïde, hypophyse et ovaire. Nous n'avons noté aucune anomalie vraiment typique chez les animaux traités. Toutefois, la thyroïde a tendance à manifester un état de repos par rapport aux témoins et, par ailleurs, la formation des corps jaunes au moment de l'installation de la puberté est peut-être un peu inhibée par le thallium.

Deuxième série d'expériences

Voulant supprimer le relais hypophysaire ovarien, nous avons travaillé sur l'animal castré. La sensibilité à l'œstrone est déterminée au préalable : en utilisant une solution de l'hormone dans un mélange hydro-alcoolique à 10 % d'alcool, les animaux présentent un œstrus pur pour une dose de 0,2 µg d'œstrone.

Après plusieurs séries d'essais, dans lesquelles les doses de thallium utilisées étaient, soit trop faibles, soit trop fortes, entraînant alors une mort trop rapide pour permettre l'observation convenable des phénomènes, nous avons retenu la dose de 400 µg par jour pour des animaux pesant aux environs de 250 g. Nous avons expérimenté sur 8 animaux dont le cycle œstral était entretenu artificiellement par injection de 0,2 µg d'œstrone par semaine en 4 injections réparties sur 48 heures. 4 d'entre eux ont reçu en outre une injection sous-cutanée de

400 μg de thallium par jour. Dans ces conditions, déjà 3 ou 4 jours après le début de l'administration du métal, la réponse aux œstrogènes est altérée, une seule Rate sur 4 montrant un frottis positif. L'effet se maintient pendant les 6 semaines que dure l'expérience. On augmente alors la quantité d'œstrone, soit 0,5 μg au lieu de 0,2 μg ; après 15 jours environ, tous les animaux répondent et les frottis restent alors positifs pendant les trois semaines qui suivent. On arrête alors l'injection de thallium et on réinjecte la dose habituelle d'œstrone. Dans les trois ou quatre semaines qui suivent, on n'observe de frottis positifs que si l'on porte la dose d'œstrone à 0,5 μg . Ce n'est qu'au bout de quatre à cinq semaines, temps nécessaire sans doute pour que l'élimination du thallium ait pu s'effectuer et sa concentration dans l'organisme des animaux expérimentés s'abaisser au-dessous du seuil d'activité, que se produit le retour du fonctionnement normal du cycle.

En résumé, les recherches que nous avons faites concernant l'influence du thallium sur le cycle œstral nous ont permis de mettre en évidence les notions suivantes :

a) Chez l'animal à l'époque de la puberté, le thallium n'exerce pas, dans les conditions de nos expériences, d'effet antagoniste vraiment net vis-à-vis des hormones gonadotropes. Il ne détermine par ailleurs aucune lésion morphologique typique au niveau des glandes endocrines qui participent à l'installation de la puberté.

b) Par l'emploi de l'animal castré étalonné par rapport à l'œstrone, nous avons pu montrer que, à des doses voisines des doses toxiques, le thallium pouvait supprimer la réponse vaginale à l'injection d'œstrogène. Il suffit toutefois d'augmenter la dose de ce dernier pour voir réapparaître cette réponse. Comme l'hypophyse et le récepteur ovarien sont mis hors de cause, ces observations démontrent que l'action antagoniste du thallium vis-à-vis de l'œstrone a lieu au niveau de l'épithélium vaginal, contrairement à ce que pensaient Buschke et collaborateurs qui la situaient au niveau de l'hypophyse et de l'ovaire. Il est intéressant de rapprocher ces résultats de ceux de Koch et collaborateurs (143) qui ont montré que l'action inhibitrice de la testostérone sur le cycle œstral du Rat était indépendant de l'hypophyse et de l'ovaire. Le mécanisme de l'action antagoniste du thallium vis-à-vis de l'œstrone n'a pu jusqu'ici être éclairci. Il n'est peut-être pas sans rapport avec l'aptitude manifestée par l'ion thallium à entrer en combinaison avec les groupements phénoliques (Rosenthaler, 1942, (204)).

TROISIÈME PARTIE

ÉTUDE DES LOCALISATIONS ET DE L'ÉLIMINATION DU THALLIUM CHEZ L'ANIMAL

Lorsqu'une substance minérale ou organique se révèle posséder des effets biologiques intéressants sur le double plan pharmacodynamique et toxicologique, l'étude du mécanisme de son action doit nécessairement comporter l'examen de sa répartition dans l'organisme. Les localisations observées, conditionnées par les affinités du composé expérimenté pour tel ou tel substrat, permettent le plus souvent d'expliquer non seulement les lésions morphologiques éventuelles, mais encore et surtout les perturbations fonctionnelles pouvant résulter du blocage de métabolites indispensables au déroulement normal des processus biochimiques dans l'organe envisagé. Les exemples de l'intérêt d'une telle étude abondent. Nous rappellerons, entre autres données classiques, que les localisations du fluor dans les os et dans les dents, du mercure dans le rein, du benzène et du plomb dans la moelle osseuse, des anesthésiques généraux dans les lipides cérébraux, conditionnent les effets majeurs produits par ces différents dérivés.

L'élimination des agents pharmacodynamiques ou toxiques est également fort importante à considérer, puisque son rythme conditionne le caractère plus ou moins persistant de leur action.

Enfin, de telles déterminations analytiques, en faisant connaître les concentrations atteintes *in vivo* permettent de les comparer à celles nécessaires à la production des effets constatés *in vitro* sur des systèmes enzymatiques par exemple. On peut ainsi apprécier la possibilité de la manifestation de tels effets dans l'organisme et de leur intervention dans le mécanisme d'action de la substance étudiée.

Dans le cas du thallium, les données que l'on peut relever dans la bibliographie jusqu'en 1951, en particulier celles de Bence Jones (20), Stuzzi (228), Olivier (175), Schee (211), Olmer et Tian (176), Fridli (102), Ward (255), Vuaille (252), Gettler et Weiss (107), Kecker (139), Emara et Soliman (90) et Schulte (215) sont toujours très incomplètes et souvent divergentes. En dehors d'un travail de Thyresson (235), effectué sur le Rat avec du radiothallium ^{204}Tl et paru il y a quelques mois alors que nos recherches personnelles étaient terminées, aucune étude vraiment systématique n'a été effectuée sur les localisations. En particulier, les glandes endocrines, dont l'étude de ce point de vue est fondamentale (Fabre) (92), ont été négligées. La raison principale de ces lacunes et aussi de la divergence des résultats réside dans l'insuffisance des techniques analytiques de détermination du thallium. Chrétien et Longi (65) soulignaient en 1941 qu'il n'existait pas de méthode simple, rapide et d'une précision satisfaisante pour le dosage du thallium. Cette affirmation est évidemment encore plus vraie, lorsqu'il s'agit de doser cet élément, non pas dans des milieux simples, mais dans des milieux aussi complexes que les produits biologiques où l'élément toxique, présent en général à l'état de traces, se trouve disséminé au sein d'une masse relativement considérable de matières organiques ou minérales. Aussi, dans le but d'étudier les localisations et les modalités d'élimination du thallium au cours d'intoxications expérimentales, nous fallait-il disposer d'une méthode applicable sans trop de difficultés aux milieux biologiques, tout en étant spécifique, précise et suffisamment sensible. Aucune des méthodes chimiques antérieurement proposées : pondérales (142), (197), volumétriques (101), (117), (136), (226), (30), (211), (169), (104) ou colorimétriques (3), (226), (219), ne nous a donné satisfaction. Parmi les méthodes physiques, nous avons appliqué, à la suite, entre autres, de Prat, Babicka et Polwkova (188), Weinig (257), Philippow (183) et M^{me} Ponsart (185), la polarographie. Cette élégante technique nous a fourni, dans des conditions bien déterminées que précisera un travail ultérieur, d'excellents résultats. Mais, pour les très faibles teneurs, la sensibilité s'est révélée insuffisante. Nous nous sommes alors adressé, à la suite, entre autres, de Goroncy et Berg (111), Russanov (206), Gerlach, Rollwagen et Intonti (106), Guillot (116), Weber et Rukavina (256), M^{me} Neveu (173), Frey et Schlechter (100), Preuss (189), Jansch et Mayer (133), à la spectrographie d'émission et avons établi une méthode originale utilisant la raie verte du thallium dont la sensibilité avait fait qualifier le métal, par Von Gerlach (251), « d'enfant chéri » (« Lieblings Kind ») de la spectroscopie.

N'ayant pas encore à notre disposition d'appareillage électronique de spectrophotométrie directe (cellules photo-multipliatrices), nous avons fait appel à la technique photographique classique. Nous avons cherché à en accroître la fidélité en la faisant bénéficier, grâce à la collaboration de M. Soulet (233), des récents progrès de la photométrie photographique qu'ont suscités les recherches d'analyse spectrale métallurgique, en ce qui concerne en particulier le calibrage des plaques et la correction du fond spectral.

La méthode a ensuite été appliquée au dosage du métal dans les organes, humeurs ou produits d'excrétion des animaux soumis à son action dans différentes conditions.

CHAPITRE PREMIER

ÉTABLISSEMENT D'UNE MÉTHODE DE DOSAGE SPECTROGRAPHIQUE

Après en avoir donné le principe et fourni quelques indications indispensables sur l'appareillage et les réactifs utilisés, nous décrirons les phases successives de la technique en précisant les raisons qui nous ont conduit à adopter le mode opératoire proposé.

Principe.

Après minéralisation des matières biologiques et élimination de la plus grande partie du calcium et des phosphates par précipitation avec l'ammoniaque en excès, le résidu salin obtenu par évaporation du filtrat ammoniacal est dissous dans l'acide nitrique en présence d'une dose connue d'argent, choisie comme étalon interne. On tire ensuite un spectre d'arc continu à basse tension, selon la méthode de la « couche cathodique » (163), en utilisant une électrode de graphite imprégnée d'un volume déterminé de cette solution. À partir des densités optiques du cliché mesurées au microphotomètre, on calcule le rapport de l'intensité de la raie λ 5350,5 Å du thallium à celle de la raie λ 5209,1 Å de l'argent. On déduit la quantité de toxique grâce à une courbe d'étalonnage exprimant les valeurs de ce rapport en fonction des concentrations de thallium (coordonnées bilogarithmiques).

L'élimination du calcium est rendue nécessaire par la proximité des raies Tl 5.350,5 et Ca 5.349,5 Å. À des concentrations élevées, malgré la volatilité beaucoup moindre du calcium, cette dernière interfère avec la raie de dosage. Dans le cas des faibles teneurs en thallium, on concentre au préalable le métal en faisant appel au dépôt électrochimique spontané sur zinc à pH 6,8. Ce procédé d'enrichissement présente l'avant-

tage de séparer le thallium des autres composés présents dans les résidus de minéralisation des matériaux biologiques et d'éviter ainsi, en dehors de l'interférence de la raie parasite du calcium, les perturbations physiques de l'émission que provoquent en particulier les cations alcalins (effets de « tiers élément »). De plus, la présence du zinc, jouant le rôle du « carrier » des Anglo-Saxons (119), régularise l'émission.

Appareillage optique.

Nous avons utilisé le spectrographe Huet, type B II, de la Société française d'optique, à deux prismes de verre. Dans la région du spectre où nous avons effectué nos mesures (5.200-5.400 Å), la dispersion est d'environ 40 Å par mm. En employant une fente de 20 μ , on peut résoudre un système de deux raies de même intensité spectralement distantes d'environ 1,3 Å, avec des plaques de rapidité et de résolution moyennes (# 50 traits/mm) exposées et traitées correctement (Δ # 0,3).

Le spectrographe a été réglé pour amener la raie du thallium dans l'axe de l'objectif de chambre.

Il est complété par un banc optique portant, entre la fente et le support d'électrodes, un système de trois objectifs achromatiques et trois diaphragmes (fig. n° 30).

L'objectif I (sélecteur) fournit de l'arc une image agrandie cinq fois sur le diaphragme sélecteur B qui laisse passer la lumière émanant de la « couche cathodique » sur une hauteur d'environ 2 mm.

L'objectif II (homogénéiseur), au contact et en arrière du diaphragme B, forme sur la fente une image réduite cinq fois de l'objectif I et assure un éclaircissement homogène de celle-ci.

L'objectif III (relais optique), placé tout contre la fente, donne du diaphragme B une image au niveau du collimateur le couvrant totalement.

Les objectifs I et III sont munis de diaphragmes A et C interceptant les zones inutiles du système optique, de façon à limiter la diffusion de la lumière parasite, réduisant ainsi le fond continu spectral.

Le diaphragme B porte en outre un filtre Wratten neutre (filtre de niveau β), jouant le rôle du diaphragme sur une caméra permettant d'ajuster la lumination reçue par la plaque à sa valeur optima, sans avoir à modifier les conditions du dosage (largeur de fente, rapidité de plaques, etc...).

Le diaphragme A porte un gradateur α présentant trois plages de densité optique Δ , 2Δ , 3Δ , réalisées par le cheveu-

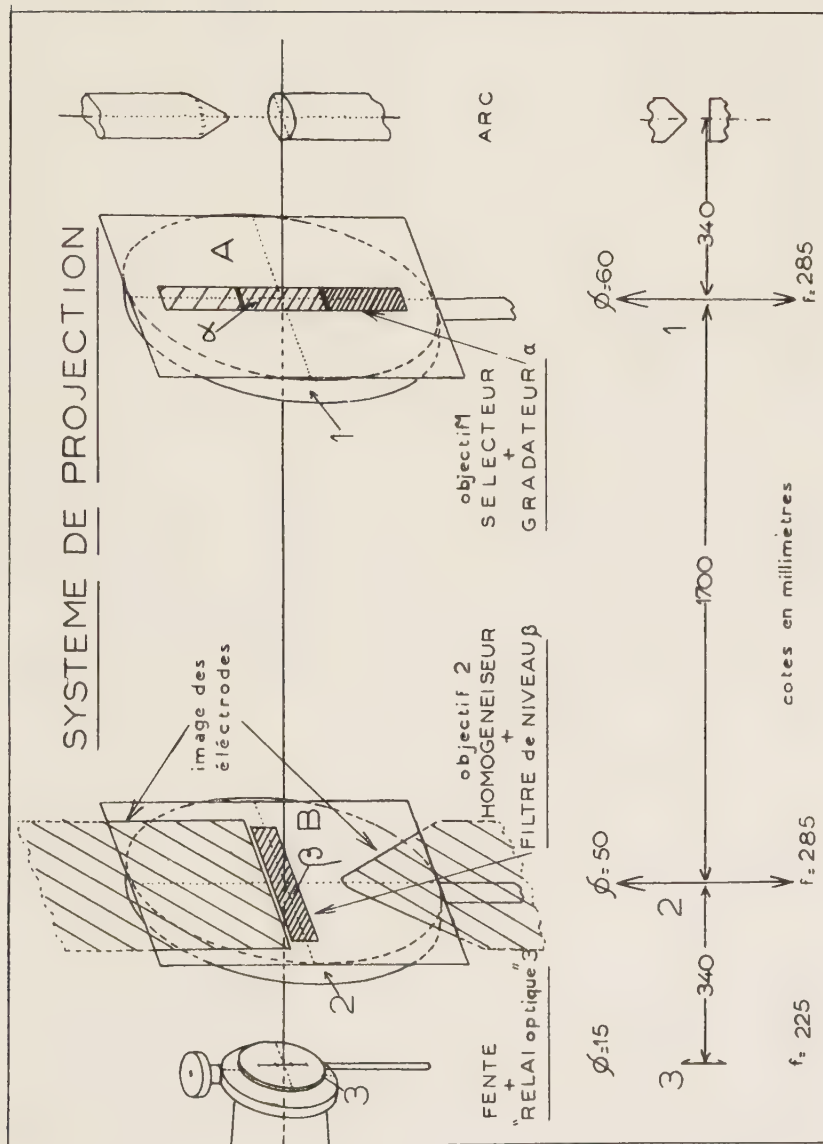


FIGURE 30

Appareillage optique utilisé pour le dosage du thallium par spectrographie d'arc.

chement progressif de trois bandes de filtre Wratten neutre de densité Δ . Il sert à la fois à calibrer la plaque et à étaler vers les teneurs élevées de la gamme les concentrations de thallium, dosables ainsi sans avoir à diluer la prise d'essai.

Il assure, en effet, au moins un niveau photométrique correct de mesure de la raie sous la plage la plus dense.

Après quelques essais, nous avons fixé à 1,3 la densité du filtre de niveau et à 0,4 celle de l'échelon de base du gradateur.

Montage électrique.

Le support d'arc est formé de deux pinces de cuivre massives isolées, permettant le serrage instantané des électrodes de graphite. L'électrode inférieure est une baguette de graphite « Savoie Acheson » qualité « spectrographique », exempt de thallium et d'argent, de 8 mm de diamètre et 40 mm environ de hauteur, se terminant par une surface planée à la lime douce. L'électrode supérieure est une baguette de graphite de même qualité de 6 mm de diamètre, terminée en cône de 60° environ au sommet, taillé avec un taille-électrode, du type taille-crayon, à deux lames d'acier trempé. L'arc est alimenté à travers une résistance ajustable de 6 ohms par un redresseur Cooper-Hewitt à gros débit, en assurant à l'électrode inférieure une polarité négative. Un voltmètre connecté aux bornes de l'arc, un ampèremètre et un interrupteur bipolaire complètent le montage électrique.

Pour faciliter le réglage et assurer à l'arc, dès son amorçage, une position rigoureuse dans l'espace et une hauteur constante (5 mm), nous avons monté en arrière, sur la colonne du support, un petit projecteur escamotable, permettant avant le dosage d'amener l'ombre des électrodes sur des repères pratiqués sur le diaphragme sélecteur.

Les plaques.

Notre choix s'est fixé, après plusieurs essais, sur les plaques O250 Kodak (orthochromatiques de rapidité moyenne), en raison des qualités suivantes :

- sensibilité spectrale homogène dans la zone utile,
 - facteur de contraste $\gamma \approx 2,8$,
 - granulation peu importante et homogène,
- auxquelles s'ajoute l'homogénéité des divers lots de fabrication.

Ces plaques sont conservées à basse température; il faut avoir soin, avant l'emploi, de les placer au moins 24 heures

dans le local où est effectué le dosage, afin de leur permettre d'atteindre leur équilibre thermique et hygrométrique.

Microphotomètre enregistreur.

Le microphotomètre que nous avons utilisé est un microphotomètre de Moll, type A (Kipp et Zonen), dont les enregistrements ont les coordonnées suivantes :

en abscisses : 50 mm d'enregistrement = 1 mm de plaque,

en ordonnées : 1 mm d'élongation = 1 % de transparence du cliché.

Cet appareil, ne comportant ni cellule photoélectrique ni amplificateur, mais seulement une thermo-pile de Moll et Burger dans le vide, reliée à un galvanomètre de haute sensibilité, offre l'avantage d'être rigoureusement exempt de dérive. Ses indications sont parfaitement linéaires.

Réactifs.

Il va sans dire que tous les réactifs doivent être spectrographiquement vérifiés exempts de thallium et d'argent. Parmi ceux à contrôler de façon plus particulière, il faut citer l'acide sulfurique et le zinc qui renferment assez souvent des traces de thallium. Pour cette raison, nous avons effectué systématiquement sur chaque lot de réactifs un examen spectrographique à blanc, en opérant sur des quantités équivalentes à celles utilisées dans la technique.

TECHNIQUE

1. — Minéralisation des échantillons

Il existe actuellement des méthodes éprouvées pour la destruction des matières organiques que nécessite en général la recherche des toxiques minéraux dans les milieux biologiques. Dans chaque cas particulier, le choix de la méthode utilisée doit tenir compte des propriétés de l'élément à doser et aussi du procédé mis en œuvre dans ce but. Dans le cas du thallium, il faut surtout éviter les pertes par volatilisation; c'est la raison pour laquelle la température de chauffe ne doit pas dépasser 350°.

La technique de minéralisation que nous avons appliquée dans la grande majorité des cas, fait appel à l'action de l'acide azotique, d'abord à froid, puis à chaud, complétée par une attaque sulfurique.

En effectuant au préalable une macération prolongée dans l'acide nitrique, on facilite beaucoup la destruction et on diminue à la fois les quantités et réactifs à mettre en œuvre et le temps de chauffage nécessaire à la minéralisation totale.

Voici la technique dans ses grandes lignes :

L'échantillon à examiner, pesé à l'état frais (les prises d'essai sont habituellement comprises entre 0,5 g et 4 g), est additionné dans une fiole d'Erlenmeyer, de 4 ou 5 fois son volume d'acide azotique pur redistillé. On laisse macérer pendant 3 ou 4 jours, puis on porte au bain de sable électrique à une température ne dépassant pas 300°, en remplaçant au fur et à mesure l'acide azotique évaporé. Lorsque le liquide de minéralisation n'a plus qu'une teinte jaune clair, on évapore à sec avec précaution sans dépasser 350°, et on reprend par environ un volume d'un mélange à volumes égaux d'acide sulfurique concentré et d'acide nitrique à 40° B ($d = 1,38$). On évapore à sec une nouvelle fois sans dépasser 350° et on reprend par de l'acide nitrique additionné, si cela s'avère nécessaire, d'un peu de perhydrol jusqu'à obtention d'un résidu pratiquement blanc. Pour ramener tout le thallium à l'état thalleux, on ajoute alors quelques gouttes de bisulfite de sodium concentré et on évapore à sec. Les cendres ainsi obtenues ne renferment pratiquement plus de chlorures qui présenteraient l'inconvénient de précipiter l'argent utilisé comme étalon interne.

C'est d'ailleurs pour éviter la formation de chlorures que nous avons rejeté l'emploi de l'acide perchlorique.

2. — Elimination partielle du calcium

Le résidu est repris à chaud, trois fois, par environ 2 ml d'acide azotique à peu près N/100, en transvasant les liquides d'épuisement dans un tube à centrifuger, jaugeé à 10 ml. On ajoute 11 gouttes de solution alcoolique à 1 % de phénolphthaléine, puis, goutte à goutte et en agitant, de l'ammoniaque à 1/20 jusqu'au virage de la phtaléine au rouge franc (pH 10). On chauffe alors entre 60 et 80° pendant 30 à 60 secondes. Dans ces conditions, la plus grande partie du calcium est précipitée, la totalité du thallium présent restant en solution. Après centrifugation, le liquide surnageant est décanté dans un autre tube à centrifuger; le résidu est traité à deux reprises avec 1 ou 2 ml d'eau ammoniacale à 1 ou 2 %, en ayant soin de bien le mettre en suspension à l'aide d'un agitateur pour assurer un lavage parfait et, après centrifugation, les liquides de lavage sont réunis au liquide précédemment décanté. Finalement, on évapore à sec, au bain de sable, sans dépasser 350° (résidu 1).

3. Concentration du thallium par dépôt électrochimique spontané sur zinc (dans le cas des faibles teneurs)

La propriété que possède le zinc, ainsi d'ailleurs que le magnésium et l'aluminium, de précipiter quantitativement le thallium de ses solutions avait déjà été signalée par divers auteurs, et en particulier aussitôt après sa découverte, par Lamy (148) et Crookes (72) puis, beaucoup plus tard, par Streckner et De La Pena (227). M^{me} Neveu (173) l'a appliquée à l'extraction du thallium des liquides de minéralisation de produits biologiques riches en composés phosphorés (cerveau, moelle osseuse...), dans le but d'éliminer l'action perturbatrice de l'anion PO_4^- constatée dans les conditions qu'elle avait adoptées pour le dosage (spectre d'étincelles suivant le dispositif expérimental de Guillot) (116). Nous avons d'autant plus volontiers repris ce principe que le dépôt sur zinc élimine, non seulement le calcium restant après traitement de l'ammoniaque, mais encore les alcalins dont nous avons vu le rôle perturbateur vis-à-vis de l'émission.

Après avoir fixé le pH optimum pour la précipitation du thallium à 6,8, de façon à éviter, pour un pH trop élevé, la formation d'une pellicule d'hydroxyde de zinc et, pour un pH trop bas, l'empoisonnement de la surface du métal par l'hydrogène naissant, nous avons adopté la technique suivante : le résidu d'évaporation du liquide ammoniacal dissous dans un tube jaugé de 10 ml avec quelques ml d'acide azotique N/100, est additionné de III à V gouttes de solution à 1 p. 100 de bleu de bromothymol et amené à pH 6,8 par addition d'ammoniaque à 1/20. On complète à 10 ml avec une solution sensiblement N/100 de nitrate d'ammonium préalablement ajustée à pH 6,8 par addition d'ammoniaque diluée. On ajoute 100 mg de poudre de zinc pur, on bouche hermétiquement au caoutchouc et on soumet le tube pendant 12 heures à une agitation continue par mouvement de bascule et rotation, de manière à favoriser la précipitation du thallium par renouvellement des surfaces de contact poudre-solution. Au bout de ce temps, on centrifuge à grande vitesse et, après décantation du liquide surnageant, le précipité de zinc renfermant le thallium est lavé à deux reprises avec quelques ml de solution N/100 de nitrate d'ammonium à pH 6,8, desséché à l'étuve, puis attaqué par 1 ml d'acide azotique pur. Finalement, on évapore à sec (résidu 2).

4. — Addition de l'étalon interne

Nous indiquerons tout d'abord les raisons qui nous ont amené à utiliser l'argent dans ce but et à retenir la raie à 5.209,1 Å.

Comme dans toutes les méthodes de ce type (105), le métal choisi comme étalon interne doit avoir un comportement thermique et spectral analogue à celui du métal à doser. D'autre part, la raie de comparaison doit être située dans le voisinage immédiat de la raie de dosage. Une grande importance s'attache également aux qualités suivantes, qu'il est souhaitable de voir réunies : potentiel d'excitation voisin de celui de la raie de dosage, réversibilité minima, stabilité vis-à-vis des variations de composition du milieu. Ces diverses considérations nous ont amené à rejeter, après essais, l'emploi de :

Cd	5085,8	Å
Ba	5424,6	Å
	5519,1	Å
	5535,5	Å
Bi	5552,3	Å
Hg	5460,7	Å
Cu	5153,2	Å
	5218,2	Å
	5220,1	Å

L'addition de zinc au cours de la technique nous avait fait penser à utiliser la raie λ 5.182 Å de ce métal; malheureusement, la concentration de zinc nécessaire pour la précipitation quantitative du thallium dans les conditions expérimentales adoptées est trop élevée pour qu'il soit possible de retenir cette raie. Nous avons dû rejeter également les raies 5.465,5 Å et 5.471,5 Å de l'argent, parce que situées au milieu d'une bande d'émission continue. Notre choix s'est finalement fixé sur la raie 5.209,1 Å dont l'émission très stable n'est pas perturbée, comme on aurait pu le craindre, par la raie 5.208,6 Å du fer; cet élément n'est, en effet, présent qu'à l'état de traces dans les électrodes et, dans l'échantillon, il est pratiquement éliminé en totalité par le traitement à l'ammoniaque.

Ceci étant posé, voici comment est ajouté l'étalon interne :

Dans le cas du résidu obtenu après traitement par le zinc (résidu 2), on effectue la dissolution dans 1 ml exactement mesuré de solution de nitrate d'argent dans l'acide nitrique pur à 0,1575 g par litre, renfermant par conséquent 100 µg d'argent métal par ml, dose qui conduit à un noircissement de plaque situé dans la zone optima de photométrie.

Dans le cas de la méthode directe sans traitement par le zinc, on dissout le résidu d'évaporation du filtrat de précipitation par l'ammoniaque (résidu 1) dans de l'acide nitrique renfermant par ml 100 µg d'argent et 100 mg de zinc, de manière

à se retrouver dans les mêmes conditions que précédemment et à bénéficier du rôle de « carrier » du zinc que nous avons signalé.

5. — Imprégnation et séchage des électrodes

Nous avons utilisé initialement une méthode de chargement des électrodes telle que celle employée par Fabre et Petit (91) : introduction du résidu sec dans un puits foré dans l'électrode. Nous avons obtenu de meilleurs résultats en évaporant un volume exactement mesuré (en général 0,05 ml) de la solution nitrique sur l'extrémité plane d'une électrode préalablement chauffée à 130° (245) portée ensuite à l'étuve à 130° jusqu'à siccité totale (environ 2 heures). Cette dernière condition est importante, car la présence de vapeur d'eau perturbe l'émission. Ce procédé d'imprégnation entraîne une plus grande régularité de l'arc et une plus grande rapidité de volatilisation et réduit les phénomènes de distillation fractionnée. D'où un abaissement sensible de la dispersion des mesures et de la limite inférieure de sensibilité. Par ailleurs, le faible volume de solution utilisée pour l'imprégnation des électrodes permet de répéter plusieurs fois la détermination sur un même échantillon. Enfin, dans le cas où la teneur de la solution sort de la gamme des concentrations pour lesquelles la précision de la méthode est acceptable, on peut, pour les teneurs trop faibles, augmenter le volume de solution nitrique prélevé en procédant à plusieurs imprégnations successives et, pour les teneurs trop élevées, effectuer une dilution convenable.

6. — Obtention du cliché

a) PRISE DU SPECTRE.

Les électrodes sont fixées et réglées et le châssis chargé après interposition d'un cache mince en laiton noirci, découpé de façon à laisser, de chaque côté de la zone utile, une bande non impressionnée dont nous verrons l'intérêt lors du dépouillement. L'arc est alors allumé à l'aide d'une baguette de graphite court-circuitant un instant les électrodes. La fermeture du circuit déclenche un compte-secondes qui, au bout du temps choisi, éteint l'arc, éliminant ainsi l'importante cause d'erreur que constituent les variations accidentelles du temps de pose. Ce dernier a été limité à la stricte durée nécessaire pour la volatilisation totale du thallium. On a intérêt à ne pas le prolonger au-delà, sous peine d'accroître le fond continu rédui-

sant d'autant la sensibilité de la méthode. Dans les conditions de fonctionnement de l'arc que nous avons adoptées (environ 65 volts et 12 ampères), 100 μg de thallium sont totalement volatilisés en environ 7 secondes. Par prudence, nous avons fixé le temps de pose à 10 secondes.

b) DÉVELOPPEMENT.

Après 24 heures de repos, pendant lesquelles l'image latente se stabilise, les plaques, introduites dans un châssis de développement pour éviter toute rayure, sont développées en cuve verticale dans un révélateur énergétique tamponné (D 19b. Kodak), soumis à une agitation continuelle grâce à une grille profilée mobile. À 18°, 10 minutes de développement assurent à la plaque son maximum de contraste ($\gamma \infty$) sans montée exagérée du voile chimique. L'activité du révélateur variant avec la température, le temps de développement est modifié en fonction de cette dernière selon la courbe établie par Kodak. La plaque est ensuite rincée dans un bain acide (SB_{1a} Kodak) dont le rôle d'arrêt du développement se double d'un rôle de protection du bain de fixage où la plaque est ensuite immergée pendant 10 minutes (F_{54a} Kodak). On lave ensuite pendant 30 minutes à l'eau courante (toujours en cuve verticale) et les plaques sont finalement mises à sécher à l'abri des poussières, à la température ordinaire, après essorage entre deux rouleaux de caoutchouc mousse.

Le cliché ainsi obtenu comporte, grâce à l'interposition du gradateur que nous avons décrit, trois spectrogrammes superposés ne différant que par l'échelonnement connu des luminations qui leur sont associées.

7. — Photométrie

a) ENREGISTREMENT.

Le cliché sec est essuyé à la peau de chamois côté verre et monté sur un châssis porte-plaques analogue à celui du spectrographe évitant un réglage manuel de la position de la plaque sur le chariot du microphotomètre. Il porte, comme le châssis de prise de vue, un cache en laiton mince noirci, légèrement plus large (1 mm) que le précédent. Par le jeu de ces deux caches, s'inscrivent sur l'enregistrement les facteurs de transmission 0 et 100 sans manipulation supplémentaire du cliché. L'enregistrement est conduit à la plus lente vitesse (42 $\mu/\text{sec.}$) de l'appareil, avec le facteur d'agrandissement 50 et des fentes d'entrée et de sortie de 120 μ (faisceau explorateur $\pm$ 20 μ),

conditions permettant de résoudre quantitativement les plus fins détails du cliché.

On effectue l'enregistrement pour les trois spectrogrammes du cliché sur le même graphique, sans modification de réglage autre que la correction soignée du parallélisme des raies du spectre et de la fente d'exploration du microphotomètre, correction que rend nécessaire la courbure des raies du spectre fourni par les appareils du type utilisé (spectrographes stigmatiques à prisme et de grande ouverture).

b) DÉPOUILLEMENT.

On mesure successivement les facteurs de transmission :

a) de la raie du thallium et du fond continu voisin sous les trois plages du gradateur;

b) de la raie de l'étalon interne et du fond continu voisin sous la plage centrale du gradateur.

Les conditions optiques de montage ont été choisies de façon que les facteurs de transmission ainsi mesurés s'encadrent dans la majorité des cas entre 10 et 90 p. 100, valeurs au-delà desquelles la précision de la lecture photométrique s'abaisse considérablement.

8. — Calculs

a) TRADUCTION DES FACTEURS DE TRANSMISSION EN « DENSITÉS TRANSFORMÉES » SEIDEL (125).

Cette transformation permet d'obtenir une courbe caractéristique de plaque rectiligne. Elle s'effectue simplement à l'aide d'une échelle traduisant la fonction

$$\Delta_s = \log \frac{1 - T}{T}$$

où Δ_s = densité transformée selon Seidel

et T = facteur de transmission.

Pour éviter l'emploi incommode des valeurs négatives et fractionnaires, nous avons arbitrairement modifié la fonction primitive en

$$\Delta_s = 100 \left[\log \frac{1 - T}{T} + 2 \right]$$

et avons désigné sous le nom de centi-Seidel l'unité ainsi définie.

On obtient ainsi les valeurs suivantes :

densités de la raie de dosage sous les 3 plages

$$\Delta_s X_1 \quad \Delta_s X_2 \quad \Delta_s X_3$$

densités du fond sous les trois plages au voisinage de cette raie.

$$\Delta s F_{x1} \quad \Delta s F_{x2} \quad \Delta s F_{x3}$$

densités de la raie étalon et du fond voisin sous l'échelon central

$$\Delta s E_2 \quad \Delta s F E_2$$

b) CALCUL DU FACTEUR DE CONTRASTE DE LA PLAQUE.

Les densités transformées d'un même point du spectre sous les deux plages successives du gradateur (présentant une différence de densité optique Δ) sont liées au facteur de contraste de la plaque par l'équation :

$$d \Delta s = \gamma \Delta$$

$$\text{d'où } \gamma = \frac{d \Delta s}{\Delta}$$

Pour connaître γ , il suffit donc de résoudre une des équations :

$$\gamma = \frac{\Delta s X_3 - \Delta s X_2}{\Delta} = \frac{\Delta s X_2 - \Delta s X_1}{\Delta} = \frac{\Delta s F_{x3} - \Delta s F_{x2}}{\Delta} = \frac{\Delta s F_{x2} - \Delta s F_{x1}}{\Delta}$$

Remarquons que la confrontation des valeurs de γ obtenues pour ces diverses équations permet de contrôler la validité de la transformation de Seidel, c'est-à-dire la linéarité de la caractéristique (fig. 31).

Traduction des densités transformées en logarithmes d'intensités

Puisque la caractéristique de la plaque est une droite de pente γ , il suffira de diviser les valeurs Δs par le facteur γ déterminé précédemment, pour connaître, à une constante près, le logarithme des intensités correspondantes.

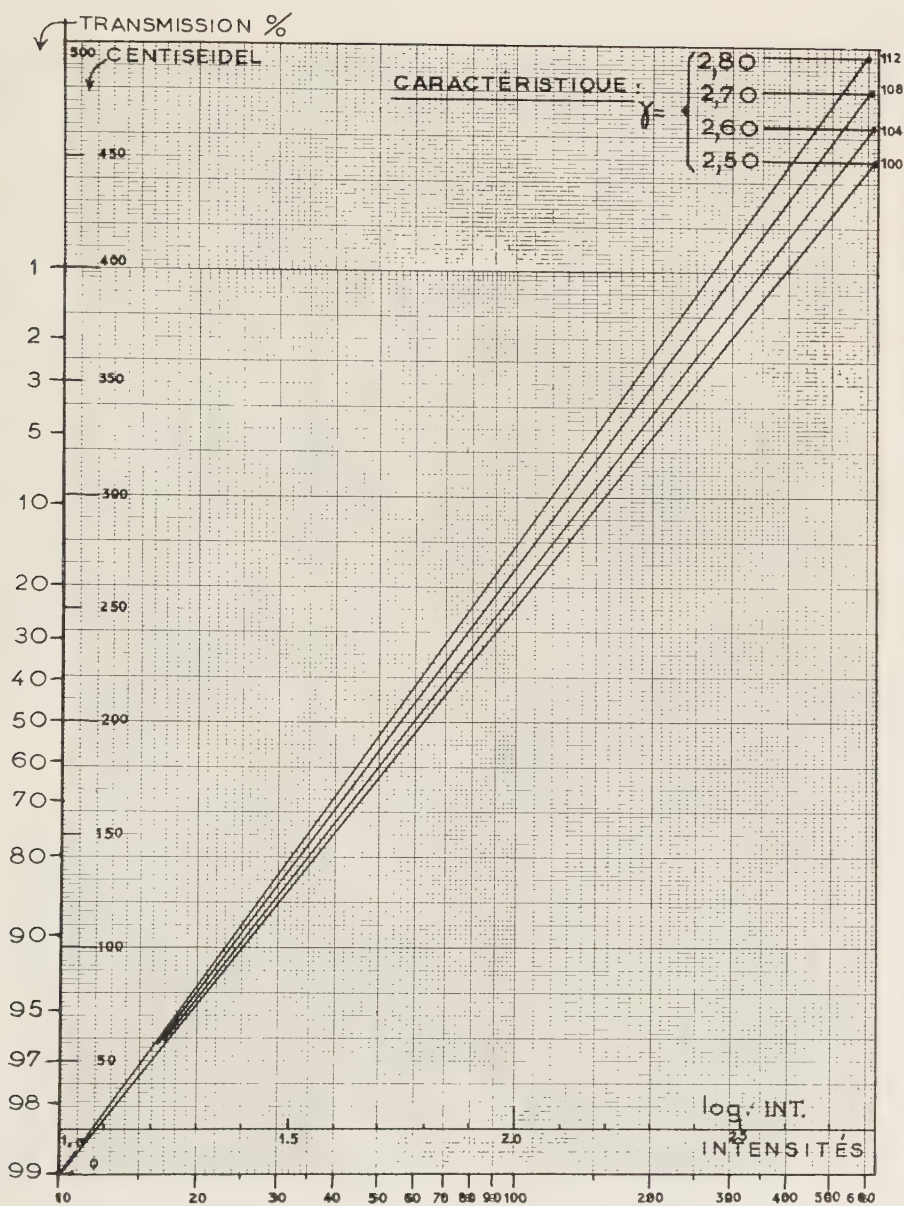


FIGURE 31

Dosage spectrographique du thallium. Traduction des facteurs de transmission en « densités transformées » Seidel.

c) CALCUL DES INTENSITÉS RÉELLES DE LA RAIE DU THALLIUM
ET DE LA RAIE DE L'ARGENT. (Correction de fond.)

Sans nous étendre sur la justification théorique de la méthode employée (223), nous en rappellerons brièvement le principe.

Ce que nous avons appelé jusqu'ici le facteur de transmission d'une raie, densité transformée d'une raie, traduit en réalité l'action sur la plaque photographique, non seulement de la raie, mais aussi du fond continu. Si nous admettons (l'effet Elberhardt est négligeable dans les conditions où nous opérons) que cette action est équivalente à la somme de ces intensités, ce que nous avons appelé « logarithme de l'intensité de la raie » est en réalité le logarithme de cette somme. On peut donc remonter à l'intensité réelle de la raie, puis à son logarithme, soit par une méthode graphique utilisant une double graduation (intensités et logarithmes de celle-ci), soit par le calcul, à l'aide des logarithmes de soustraction de Gauss.

d) CALCUL DE LA CONCENTRATION EN THALLIUM. ÉTALONNAGE.

En possession du rapport de l'intensité réelle de la raie du thallium à celle de la raie de l'argent, il est dès lors facile de calculer la concentration en thallium, en se reportant à une courbe d'étalonnage préalablement établie de la manière suivante :

On prépare des solutions aqueuses de sulfate de thallium renfermant des quantités de métal croissant en progression logarithmique et allant de $1\text{ }\mu\text{g}$ à $1.000\text{ }\mu\text{g}$ par ml. Après évaporation à sec de 1 ml de ces solutions, on reprend les résidus par 1 ml d'acide nitrique contenant 100 mg de zinc et $100\text{ }\mu\text{g}$ d'argent et on traite ces solutions dans les conditions exposées précédemment. Nous avons pu ainsi tracer la courbe d'étalonnage en portant en abscisses $\log [(Ti)]$ et en ordonnées

I_{Ti}
 $\log \text{ — (fig. 32).}$
 I_{Ag}

La courbe obtenue est très sensiblement une droite.

Elle est pratiquement superposable à celle que l'on obtient en partant d'une solution titrée de sulfate de thallium renfermant les principaux éléments minéraux présents dans la matière vivante à des concentrations très voisines de celles que l'on rencontre normalement dans le sang humain. On traite 1 ml de cette solution dans les conditions mêmes de la technique (évaporation à sec, précipitation par l'ammoniaque

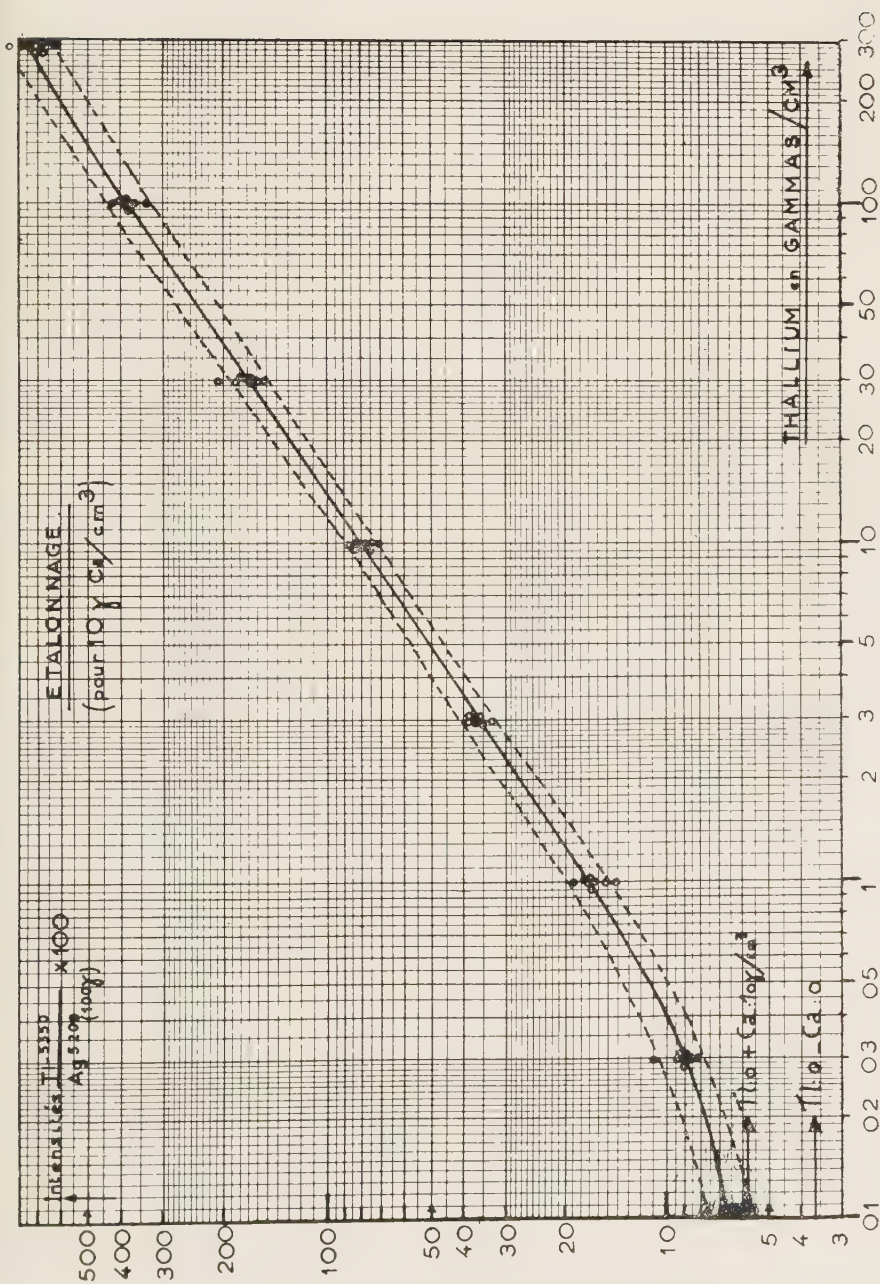


FIGURE 32
Dosage spectrographique du thallium. Courbe d'étalonnage.

en excès, évaporation, etc...). Voici la formule de la solution « spectrographique » utilisée :

$\text{SO}_4 \text{ Na}_2$	10 OH_2	10,068 g	(sodium : 1,50 g)
$\text{NO}_3 \text{ K}$		5,844 g	(potassium : 2,26 g)
$\text{PO}_4 \text{ HNa}_2$	12 CH_2	4,140 g	(sodium : 0,50 g)
$\text{SO}_4 \text{ Mg}$	7 OH_2	0,354 g	(magnésium : 0,035 g)
$\text{NO}_3 \text{ Ca}$	sec.	0,243 g	(calcium : 0,060 g)
$\text{SO}_4 \text{ Zn}$	7 OH_2	0,088 g	(zinc : 0,020 g)
$\text{SO}_4 \text{ Cu}$	5 OH_2	1 ml de solution à 80 mg dans 10 ml d'eau distillée (cuivre : 0,02 g).	
$\text{SO}_4 \text{ Mn}$	$\cdot \text{OH}_2$	2 ml de solution à 0,031 g. dans 1 000 ml d'eau distillée. (Manga- nèse : 20 μg).	
Fe métallique		0,60 g	

On dissout les divers sels dans un volume convenable d'eau distillée. Par ailleurs, on attaque le fer par 10 ml d'acide nitrique en chauffant légèrement. On mélange les 2 solutions et on complète à 1 000 ml avec de l'eau distillée.

Nous avons également traité différents milieux biologiques (foie, urine...) additionnés de thallium. Pour les concentrations supérieures à 1 μg et inférieures à 200 μg par ml, l'erreur atteint au maximum 20 p. 100. En dehors de cet intervalle de concentrations, l'erreur croît rapidement. C'est la raison pour laquelle nous n'avons pas cherché à les évaluer avec précision. Indiquons toutefois que nous avons pu déceler avec certitude jusqu'à 1/50 μg de thallium dans l'arc lorsque la concentration en calcium est inférieure à 50 μg par ml et jusqu'à 1/200 μg en l'absence de calcium.

CONCLUSIONS

En résumé, nous avons établi une méthode spectrographique originale de dosage du thallium utilisant la raie 5.350,5 Å de ce métal et la raie 5.309,1 Å de l'argent ajouté comme étalon interne, dans des conditions optiques et photographiques améliorant considérablement la précision et la sensibilité des mesures. Cette méthode, à la fois spécifique, sensible et précise, est applicable au dosage du thallium dans les milieux biologiques après minéralisation nitro-sulfurique. Dans le cas de faibles teneurs, le dépôt électro-chimique spontané sur zinc à pH 6,8 permet une concentration sélective du toxique.

CHAPITRE II

LOCALISATIONS DU THALLIUM DANS L'ORGANISME AU COURS DES INTOXICATIONS EXPÉRIMENTALES

Les localisations du thallium ont été étudiées successivement dans l'intoxication aiguë, l'intoxication subaiguë et l'intoxication lente.

Dans tous les cas, les échantillons de tissus destinés à l'analyse ont été prélevés sur l'animal aussitôt après la mort et pesés à l'état frais.

I) Intoxication aiguë.

Elle a été réalisée chez le Lapin par injection intra-veineuse.

1. — Un Lapin mâle (poids : 2,200 kg) reçoit 40 mg de thallium métal par kg.

Il est sacrifié 54 heures après.

Voici les taux de thallium trouvés dans les organes examinés, ces derniers étant classés par ordre de richesse décroissante.

Matière biologique examinée	Taux de thallium en μg par g de matière fraîche
Langue	174
Peau rasée	110
Rein	89
Muscle	78
Urine	75
Hypophyse *	70
Testicule	50
Foie	48
Fèces	38,5
Estomac	35
Intestin	34,5
Cœur	26
Thyroïde	21,5
Poumons	18,5
Surrénale	13,5
Cerveau	11
Rate	9
Sang	4,5

2. — Deux Lapins mâles, pesant l'un (n° 130) 2,030 kg, l'autre (n° 131) 2,230 kg, reçoivent respectivement 25 à 30 mg de thallium par kg.

Les deux animaux meurent le 5^e jour après l'injection : le n° 130 (poids : 1,580 kg), quelques heures avant le n° 131 (poids : 1,640 kg). Etant donnée la différence minime entre les doses injectées à chacun des animaux, les organes homologues sont mélangés en vue de l'analyse.

Voici les chiffres obtenus :

Matière biologique examinée	Taux de thallium en μg par g de matière fraîche
Rein	270
Glandes salivaires	262
Œil	254
Muscle	60
Langue	56
Intestin grêle	52
Mucus buccal	36
Surrénale	22
Thyroïde	17

* Il faut bien souligner qu'étant donné le faible poids de l'hypophyse (ordre du centigramme), les chiffres figurant sur les tableaux ne peuvent être qu'approximatifs. Nous pouvons seulement affirmer que l'organe contient une proportion relativement élevée de thallium.

Cœur	17
Testicule	12
Hypophyse	10
Estomac	10
Peau rasée	7
Poumon	4,5
Foie	4,5
Cerveau	3
Moelle épinière	3
Rate	1
Sang	Ordre de 0,2

En résumé, les résultats que nous avons obtenus, dans l'étude des localisations du thallium au cours de l'intoxication aiguë chez le Lapin, mettent en évidence plusieurs notions.

1°) De façon constante, les tissus suivants paraissent fixer une forte proportion de thallium : Rein, Glandes salivaires, Œil, Hypophyse, Muscle, Langue.

2°) Certains tissus, et en particulier le foie, la peau et, à moindre degré, le testicule, présentent des différences relativement considérables dans les teneurs observées suivant les animaux expérimentés. Les chiffres que nous avons obtenus sur d'autres animaux intoxiqués dans des conditions sensiblement identiques ont confirmé cette observation. C'est ainsi, par exemple, que les teneurs dans la peau rasée varient de 7 à 200 μg par g, comme si l'affinité du métal pour ce tissu dépendait de certaines conditions physiologiques. Cette constatation explique sans doute les données contradictoires relevées dans la bibliographie relativement à l'accumulation éventuelle du thallium dans la peau et ses annexes, affirmée par des auteurs comme Olivier (175) et Truffi (240), alors qu'elle est niée par d'autres, et en particulier par Buschke et ses collaborateurs (cf. entre autres, 46).

3°) Parmi les glandes endocrines, il faut souligner, à côté de la richesse de l'hypophyse et, dans certains cas, du testicule, les teneurs relativement élevées, par rapport à la plupart des organes, de la thyroïde et de la surrénale. Ces constatations sur le Lapin s'accordent avec les résultats obtenus par Thyreson (235) sur le Rat.

4°) Les tissus les plus pauvres sont les tissus nerveux (cerveau, moelle épinière), la rate et le sang.

5°) La présence d'une quantité élevée de thallium dans les glandes salivaires montre leur intervention dans l'élimination du métal que l'on retrouve effectivement à concentration relativement élevée dans le mucus buccal. Cette élimination par

voie salivaire, qui n'avait pas été signalée jusqu'ici, rapproche le thallium du plomb et du mercure et, d'une façon plus générale, de tous les métaux lourds dont l'administration fait apparaître des lésions rénales.

II) Intoxication subaiguë.

Elle a été réalisée chez le Chien, le Lapin et le Rat.

1) *Chien.*

Comme il a été indiqué plus haut (p. 63), l'animal reçoit en 15 jours 5 injections sous-cutanées de 8 mg de thallium par kg et meurt le 16^e jour.

Quelques organes seulement ont été soumis à l'analyse.

Voici les chiffres obtenus :

Matière biologique examinée	Taux de thallium en µg par g de matière fraîche
Testicule	80
Rein	62
Foie	50
Cerveau	28,5
Cœur	28
Pancréas	28
Poumon	20
Intestin + Estomac	13

On note une localisation élective au niveau du testicule et du rein. Le foie retient également une forte proportion du toxique. Il faut souligner, en outre, la teneur relativement élevée du cerveau que nous n'avons retrouvée chez aucune des 2 autres espèces, quelles que soient les conditions d'intoxication.

2) *Lapins.*

Les dosages ont été effectués sur les organes de 8 Lapins de la série n^{os} 62 à 71 ayant succombé à l'intoxication réalisée ainsi que nous l'avons indiqué p. 37. (40 mg thallium/kg par voie intraveineuse en 12 jours, sauf le n^o 63 qui n'a reçu que 30 mg/kg en raison de la mort survenue le 11^e jour.)

Nous avons fait deux lots d'organes homologues :

1^o) *Lot 1*

comprenant ceux correspondant aux quatre animaux (n^{os} 69-72 et 65-68), morts 1, 2 et 3 jours après la dernière injection, auxquels nous avons joint les organes du n^o 63.

2°) *Lot 2*

comprenant ceux correspondant aux trois animaux (nos 62-66 et 71), morts 6 à 8 jours après la dernière injection. L'examen séparé des organes de ce dernier lot présentait l'intérêt d'essayer de préciser le rythme de défixation du métal.

Voici les chiffres obtenus :

Organe examiné	Taux de thallium en µg par g de matière fraîche	
	Lot 1	Lot 2
Rein	106	88
Grandes salivaires	97,5	
Muscle	44	38
Poils arrachés	35,5	75
Bave	32	
Hypophyse	31	58
Œil	28,5	
Cristallin	78	
Cœur	23,5	4
Poumon	19,5	3
Thyroïde	15,5	18
Testicules	11,5	8,5
Foie	15,5	3
Peau Epilée	2,5	1 à 1,5
Surrénale	10	5,5
Estomac	5	1
Rate	5,5	1 à 1,5
Griffes	4	2,5
Cerveau	4	1,5
Bile	3	
Moelle épinière		1,5
Sang	2,5	
sérum	2,5	
globules	2	
Os	0,5 à 1	
Dents	1 à 1,5	

La lecture de ce tableau fait ressortir les faits suivants :

1°) On retrouve, dans l'intoxication subaiguë chez le Lapin, l'accumulation de thallium dans les glandes salivaires, le rein, le muscle, l'hypophyse et l'œil, déjà mise en évidence dans l'intoxication aiguë chez le même animal. Le cœur et le poumon sont assez riches.

2°) La faible teneur de la peau épilée contraste avec la richesse relative des poils (arrachés avec leurs racines). On est ainsi conduit logiquement à admettre une accumulation du

métal au niveau du follicule pileux qui explique d'ailleurs la richesse de la peau non épilée que nous avons constatée, dans certains cas, lors de l'intoxication aiguë. Il faut noter également la présence d'une petite quantité de thallium dans les griffes.

3°) Comme tissus particulièrement pauvres, il faut citer tout d'abord le sang, les concentrations globulaires et plasmatiques étant sensiblement identiques. Il faut souligner, en outre, la pauvreté de l'os qui est due sans doute à la solubilité du carbonate et du phosphate de thallium. Le thallium s'oppose ici au plomb qui, grâce à l'insolubilité aussi bien de son phosphate que de son carbonate, se dépose en général au niveau du squelette.

4°) Du point de vue de la défixation du métal dans les divers tissus, si certains, comme le rein, le cœur, le poumon, le foie, l'estomac, la rate, le cerveau et la peau, s'appauvrissent progressivement en thallium lorsqu'on s'éloigne de la dernière administration du toxique, d'autres au contraire, comme le muscle et le testicule, conservent sensiblement les teneurs primitivement observées ou même, comme la thyroïde et surtout l'hypophyse, révèlent une légère augmentation. Nos observations mettent donc en évidence à la fois la solidité de fixation du métal et sa mobilisation dans l'organisme.

3) Rats.

Cinq Rats mâles « Wistar », provenant d'un même élevage, âgés de deux mois et demi et pesant en moyenne 85 g, reçoivent successivement trois injections sous-cutanées de 12 µg de thallium par g (en solution à 1 mg de thallium par ml), espacées respectivement de 72 et 48 heures, soit, en 5 jours, 36 µg de thallium par gramme. Ils meurent ou sont sacrifiés environ 48 heures après la dernière injection.

Voici les taux de thallium trouvés dans les organes soumis à l'analyse :

Organe examiné	Taux de thallium en µg par g de matière fraîche
Hypophyse	73
Rein	43
Testicule	30
Foie	21
Surrénale	17,5
Thyroïde	12,5
Œil	11
Cerveau	7

Cœur	4,5
Rate + Pancréas	3,5
Estomac	3,5
Peau épilée	2
Colonne vertébrale	1

La lecture de ces chiffres montre que, dans l'intoxication subaiguë telle que nous l'avons réalisée chez le Rat, les tissus fixant le plus de thallium sont, comme dans l'intoxication aiguë chez le Lapin, l'hypophyse, le rein, le testicule et, à un moindre degré, la surrénale et la thyroïde. Le foie et l'œil sont également parmi les tissus relativement riches. Le cerveau, le cœur, la rate, l'estomac, la peau et la colonne vertébrale sont les plus pauvres des tissus examinés.

III) Intoxication à long terme, dite chronique.

L'étude de la répartition du thallium dans les divers organes au cours de l'intoxication chronique a retenu spécialement notre attention. C'est qu'en effet, dans les localisations observées à la suite de l'administration de petites doses longtemps prolongées, interviennent au minimum la vascularisation des organes et au maximum les affinités physico-chimiques du toxique pour les constituants cellulaires.

Nous avons expérimenté sur le Lapin et sur le Rat.

1. — LAPIN.

Nous avons expérimenté sur quatre animaux : deux mâles et deux femelles. Les mâles (n° 89 et 91), pesant respectivement 1,950 kg et 2,370 kg, reçoivent 4 injections intraveineuses de 10 mg par kg de thallium, en trente jours. Ils sont sacrifiés 3 jours après la dernière injection et les organes homologues prélevés à l'autopsie sont mélangés. Les deux femelles (n° 101 et 102), pesant respectivement 2 kg et 1,520 kg, reçoivent en 26 jours 5 injections de 10 mg par kg de thallium, espacées de 8, 7, 8 et 3 jours. La première (n° 101) meurt deux jours après la dernière injection (poids 1,530 kg) et l'autre (n° 102) est sacrifiée le lendemain (poids : 1,110 kg). Leurs organes sont mélangés.

Le tableau ci-dessous rassemble les résultats des dosages de thallium :

Tissu examiné	Taux de thallium en µg par g de matière fraîche	
	Lapins n ^{os} 89 et 91	Lapins n ^{os} 101 et 102
Rein	125	170
Glandes salivaires	80	25
Muscle	71	55
Hypophyse	57	70
Testicule	39	
Poils arrachés		47
Peau rasée	36	
Ovaires		28
Poumons	26	
Pancréas	13	
Intestin	12	
Cœur	12	
Vésicule biliaire		9
Moelle osseuse	8	14
Foie	7,5	
Thyroïde	7	
Cerveau	4	
Rate	3	
Surrénale	2	8,5
Sang	2,5	
Griffes	1,5	
Moelle épinière	1	0,5
Estomac	1	
Os	0,5	1,5

La lecture de ces chiffres montre qu'on retrouve dans l'intoxication chronique la plupart des localisations mises en évidence dans l'intoxication subaiguë, et en particulier les localisations rénale, salivaire, musculaire, hypophysaire et testiculaire, ainsi que celles dans le système pileux. Les ovaires non examinés jusqu'ici montrent également une certaine accumulation du toxique. En revanche, la thyroïde, la surrénale, le cerveau et la moelle épinière sont relativement pauvres.

2. — RAT.

Les prélèvements d'organes ont été effectués sur les animaux de la série 300 à 324 soumis à l'intoxication chronique par le thallium dans les conditions que nous avons précisées (p. 43). Trois lots d'animaux ont été examinés.

1°) Un des Rats mâles (n° 306) de la série des animaux soumis au thallium seul étant mort dès le 14^e jour, après avoir

reçu seulement 30 μg par g, nous sacrifions, le 16^e et le 17^e jour, deux autres mâles (n^{os} 307 et 308) dont la courbe de poids commence à descendre dans le but de voir si, à ce point singulier de la courbe, correspondent des localisations particulières. Les organes homologues de ces trois Rats, ayant reçu en moyenne 32,5 μg de thallium par g, sont mélangés.

2^o) Les trois Rats restants de la même série (1 mâle et 2 femelles, n^{os} 309 à 311) commencent à perdre du poids le 20^e jour de l'intoxication, alors qu'ils ont reçu 50 μg de thallium par g; nous les sacrifions alors pour la même raison que précédemment.

3^o) Enfin, la cystine s'étant révélée avoir, dans une certaine mesure, un effet protecteur, nous avons jugé intéressant de prélever les organes soumis au thallium en même temps qu'à un régime additionné de cet amino-acide (Rats n^{os} 317 à 322).

Les organes homologues pesés à l'état frais sont finalement mélangés pour la minéralisation et le dosage. D'après les dates de prélèvement, on peut admettre que les animaux avaient reçu en moyenne 57,5 μg de thallium par g.

Les chiffres obtenus pour chacun des trois lots précédents sont rassemblés dans le tableau ci-dessous :

	Rats n ^{os} 306 à 308 32 $\mu\text{g/g}$ de thallium	Rats n ^{os} 309 à 311 50 $\mu\text{g/g}$ de thallium	Rats n ^{os} 317 à 322 57 $\mu\text{g/g}$ de thallium
Hypophyse	300	92	145
Poils arrachés	160	120	90
Rein	55	89	250
Œil	48	71	90
Thyroïde	36	47	32
Testicule	31		80
Muscle	29	42	32
Surrénale	26	9	73
Ovaire		24	20
Rate	24	59	16
Foie	21	15	51
Moelle épinière	18	4,5	4
Estomac lavé	16	8	13
Intestin grêle lavé	12	18	26
Langue	10	89	38
Glandes salivaires	10	26	10
Colon lavé	10	5	27

Cœur	8	10	15,5
Poumons	8	20	20
Vésicules séminales	20		10
Utérus		6	8
Peau épilée	5	12	6
Pancréas	4	21	25
Cerveau	2,5	4	6,5
Tissu adipeux		ordre de 0,1	
Os		ordre de 0,1	

dont la lecture met en évidence les faits suivants :

1° Les tissus qui accumulent le plus de thallium sont l'hypophyse, les poils, le rein, l'œil, la thyroïde, le testicule, le muscle, la surrénale et l'ovaire. La richesse de la glande thyroïde et de la glande surrénale chez le Rat s'oppose à la pauvreté relative de ces organes chez le Lapin.

2° Les tissus les plus pauvres sont le cerveau et surtout l'os et le tissu adipeux, ce dernier examiné ici pour la première fois au cours de notre expérimentation.

3° L'administration de cystine ne paraît pas avoir une grande influence sur la répartition du thallium. Il faut noter toutefois une accumulation nettement plus marquée au niveau du tissu rénal et aussi de la surrénale.

Ces résultats cadrent, dans l'ensemble, avec ceux obtenus à l'aide du radio-thallium par Thyresson (235) qui n'avait toutefois pas examiné tous les organes que nous avons soumis à l'analyse, et en particulier ni l'hypophyse, ni la thyroïde, ni les glandes salivaires, ni l'œil.

Perméabilité placentaire au thallium

Au cours de notre étude des localisations chez le Rat dans l'intoxication chronique, nous avons expérimenté sur des femelles gravides. L'une d'entre elles, soumise à des injections répétées de petites doses de thallium dans les mêmes conditions que les animaux 306 à 324, met bas alors qu'elle a reçu, en 22 jours, 45 μ g de thallium par g. Les 9 petits sont très chétifs et ne survivent pas; 2 d'entre eux (poids : 4,25 g et 5,05 g) sont minéralisés en entier et soumis à l'analyse. Les quantités de thallium trouvées sont respectivement de 4,7 et 3,9 μ g par g. Nous apportons ainsi, après Frey et Schlechter (100), la preuve chimique de la perméabilité placentaire au thallium, déjà démontrée biologiquement (inhibition de croissance, alopecie), entre autres par Testoni (232). Nous croyons utile de signaler qu'au passage à travers le placenta s'ajoute l'excrétion par le

lait, ainsi que l'ont démontré, entre autres, par voie biologique, Spitzer (224), Erhardt (89) et Vasarhelyi (245 bis) et, par voie chimique, Frey et Schlechter (100).

En résumé, les déterminations effectuées sur les organes d'animaux soumis aux différentes formes d'intoxication par le thallium (aiguë, subaiguë et chronique) mettent en évidence les faits suivants :

1. — Le thallium manifeste une grande diffusibilité et se retrouve dans tous les organes des animaux soumis à son action, les concentrations trouvées s'étagant, en général, entre 0,00001 M et 0,0001 M, soit 10 à 100 µg par gramme. Ainsi la parenté chimique du thallium avec les alcalins trouve son reflet dans sa destinée métabolique.

2. — Quelles que soient la forme d'intoxication ou l'espèce animale, certains organes, en particulier le rein, les glandes salivaires, l'hypophyse, le testicule, l'ovaire, le muscle et l'œil, paraissent fixer plus spécialement le thallium, alors que d'autres, en particulier le cerveau, la moelle épinière et surtout le tissu osseux et les réserves adipeuses, n'en retiennent que des quantités beaucoup plus faibles. Le sang est également relativement pauvre, la répartition étant sensiblement égale entre les globules et le plasma, ce qui oppose le thallium au plomb qui se fixe presque en totalité dans les globules.

Certaines localisations mettent en évidence les voies d'élimination du métal, telles, par exemple, les localisations salivaire et rénale, cette dernière intéressante à rapprocher des troubles de la fonction rénale fréquemment observée chez les animaux soumis au thallium. La localisation au niveau de l'hypophyse, du testicule et de l'ovaire est à souligner, étant donnés les effets du thallium sur la sphère sexuelle et aussi, dans le cas de l'hypophyse, sur la croissance. La localisation dans le muscle n'est vraisemblablement pas sans rapport avec les phénomènes de paralysie observés dans l'intoxication par le thallium; quant à la localisation oculaire, elle est intéressante à mettre en parallèle avec la production de troubles de l'appareil optique (kératites, iritis, cataracte et surtout névrite optique), observés sous l'influence du thallium, entre autres par Richet (198) et par Ginsberg et Buschke (37). Enfin, l'accumulation relative au niveau de la langue peut être rapprochée de constatations dans le même sens faites par G. Bertrand et ses collaborateurs (25), dans le cas d'autres métaux, tels que le manganèse, l'étain ou le plomb.

3. — Une accumulation du toxique peut s'observer dans d'autres glandes endocrines que les glandes sexuelles, mais le phénomène est moins constant. C'est ainsi que les taux de thallium trouvés dans la thyroïde ou la surrénale varient dans d'assez larges limites; relativement élevés chez le Rat au cours de l'intoxication subaiguë et surtout de l'intoxication à long terme, ils sont beaucoup plus faibles chez le Lapin, au moins au cours de cette dernière forme d'intoxication. De même l'accumulation testiculaire ou hypophysaire fait parfois défaut.

4. — Des organes comme le foie, le cœur, la rate et le poumon fixent des quantités de thallium variant dans d'assez larges limites. Cette constatation conduit à penser que les conditions physiologiques influent sur l'affinité du métal pour tel ou tel organe et qu'ainsi, à côté du point de vue statique, doivent entrer en ligne de compte des considérations dynamiques qu'implique forcément le jeu des processus vitaux.

5. — Le cas de la peau et du système pileux est important à considérer à cause des effets alopeciants du thallium. Si, dans certains cas d'intoxication massive, la peau, même épilée, montre une accumulation nette du métal, le plus souvent, et spécialement dans l'intoxication lente, sa pauvreté s'oppose à la richesse du système pileux. On est ainsi amené à admettre que le métal s'accumule électivement au niveau de la zone germinative du follicule pileux et peut, par suite, interférer avec certains des processus biochimiques qui président à la croissance du poil et à la synthèse des kératines qui le constituent. Les constatations faites tout récemment à l'aide du radio-thallium ^{204}Tl par Thyresson (235) s'ajoutent aux nôtres pour appuyer cette manière de voir, en apportant la preuve chimique de l'effet « folliculo-tropique » du thallium déjà admis par Königsbauer (144) à la suite de considérations histologiques.

6. — Le thallium traversant la paroi placentaire vient imprégner le fœtus. C'est là une nouvelle preuve de la diffusibilité du métal que traduit également son passage dans le liquide céphalo-rachidien signalé par Olmer et Tian (176) dans un cas d'intoxication humaine.

CHAPITRE III

RYTHME D'ÉLIMINATION DU THALLIUM

Nous l'avons étudié chez le Lapin après injection intraveineuse d'une dose unique de thallium variant de 15 à 30 mg par kg. Grâce à un type de cage spécialement étudié, comportant comme plancher une toile métallique à mailles suffisamment fines, nous avons pu récolter séparément, avec le minimum de pertes, les crottes et l'urine, cette dernière s'écoulant dans une cuvette de verre située au-dessous du plancher de la cage et de dimensions nettement supérieures à celui-ci. Les échantillons ainsi obtenus ont été, dans la mesure du possible, analysés journellement; dans certains cas, les conditions d'expérience nous ont contraint à mélanger les produits d'excrétion de plusieurs jours.

Première série de dosages.

Lapins 130 et 131 (25 et 30 mg de thallium par kg).

Voici, en milligrammes, les quantités totales de thallium excrétées par les urines ou les fèces, à partir de l'injection jusqu'à la mort, survenue, chez les 2 animaux, cinq jours après l'administration du toxique.

	URINES		FECES	
	Quantités absolues en mg	p. 100 dose injectée	Quantités absolues en mg	p. 100 dose injectée
LAPIN 130 :				
1 ^{er} jour	2,8	5,6	0	0
2 ^e jour	0,75	1,5	0,9	1,8
3 ^e jour	0,9	1,8	1,3	2,6
4 ^e jour	0,35	0,7	0,2	0,45
TOTAUX	4,8	9,6	2,4	4,85
LAPIN 131 :				
1 ^{er} jour	3,1	4,4	0,05	0,1
2 ^e jour	0,75	1,05	1,40	2
3 ^e jour	0,45	0,65	0,90	1,23
4 ^e jour	0,10	0,15		
5 ^e jour	0,50	0,70	0,35	0,45
TOTAUX	4,90	6,95	2,70	3,85

Nous avons traduit ces chiffres dans les graphiques n° 33 où les colonnes hachurées représentent les éliminations journalières et les courbes en traits pointillés les quantités totales de thallium éliminé en fonction du temps. On voit que 10,85 à 14,4 p. 100 seulement du thallium ont été éliminés par l'urine et les fèces, l'élimination rénale l'emportant très nettement sur l'élimination intestinale. Il y a lieu de noter qu'à partir du deuxième jour, les fèces et surtout les urines étaient peu abondantes.

Deuxième série de dosages.

Pour éviter la cause d'erreur que constitue le blocage du rein, nous avons injecté à deux animaux des doses moindres de thallium.

LAPIN 132 : L'animal, pesant 2,380 kg, reçoit, en injection sous-cutanée, 15 mg de thallium métal par kg. Les urines et les fèces sont récoltées pendant 24 jours; jusqu'au huitième jour quotidiennement; ensuite, après des périodes variant de 2 à 5 jours. Dans cette expérience, nous avons eu quelques pertes par mélange avec les aliments entre le treizième et le dix-neuvième jour.

Voici les chiffres de thallium trouvés en milligrammes :

	URINES		FECES	
	Quantités absolues en mg	p. 100 dose injectée	Quantités absolues en mg	p. 100 dose injectée
<i>LAPIN 132 :</i>				
1 ^{er} jour	2	5,55	0,05	0,1
2 ^e jour	0,25	0,65	0,60	1,7
3 ^e jour	0,25	0,70		2,5
4 ^e jour	0,35	1		
5 ^e jour	0,25	0,65	0,90	
6 ^e jour	0,55	1,45	0,30	0,85
7 ^e jour	0,40	1,10	0,20	0,6
8 ^e jour	0,10	0,35	0,25	0,65
9 ^e au 13 ^e jour ..	0,70	1,90	0,65	1,75
14 ^e au 15 ^e jour ..	0,10	0,35	0,15	0,40
16 ^e au 19 ^e jour ..	0,30	0,90	0,20	0,50
19 ^e au 24 ^e jour ..	0,20	0,55	0,20	0,55
TOTAUX	5,45	15,15	3,50	9,60

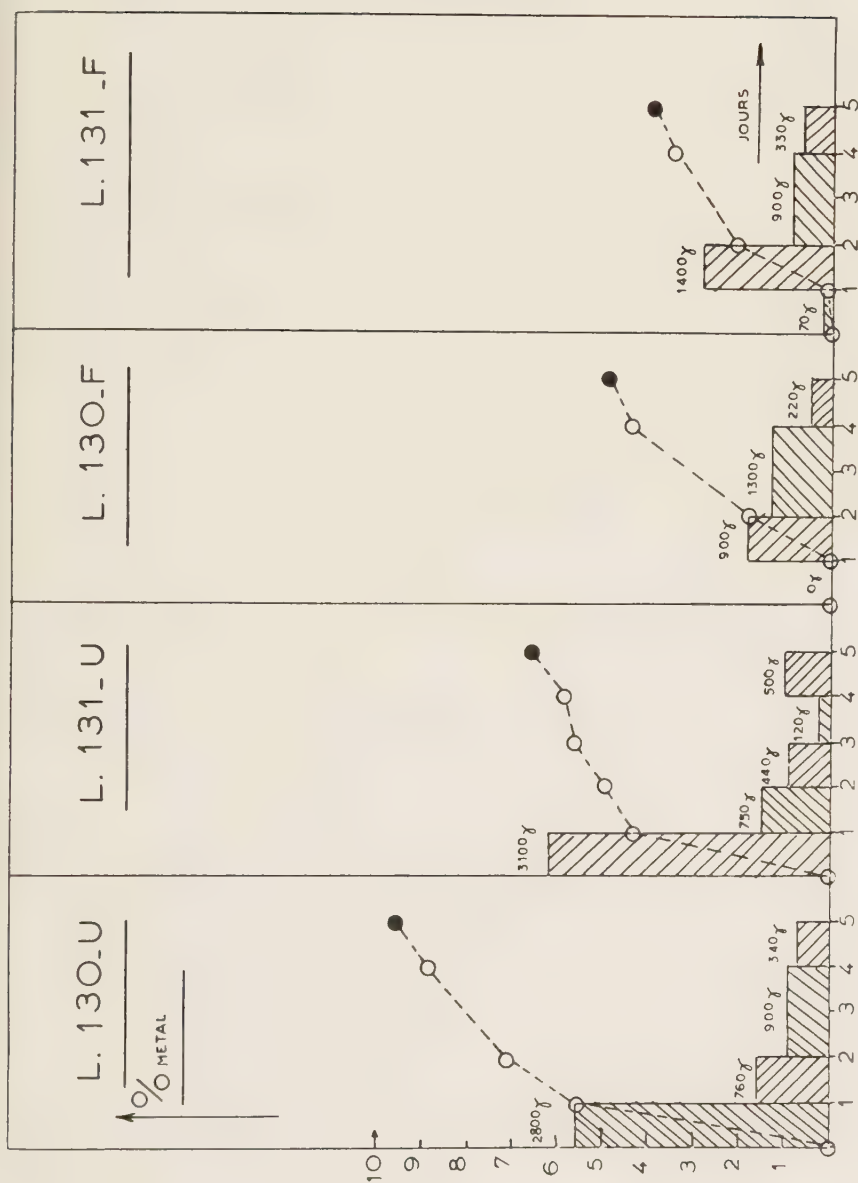


FIGURE 33
Eliminations urinaire (U) et fécale (F) du thallium chez le Lapin soumis à l'intoxication aiguë par le thallium.

LAPIN 133 : L'animal, mâle, pesant 2,250 kg, reçoit, en injection sous-cutanée, 20 mg de thallium par kg. Les urines et les fèces ont été récoltées journallement dans les 10 jours qui ont suivi, ensuite après des périodes variant de 3 à 6 jours.

Voici les chiffres de thallium trouvés en milligrammes :

	URINES		FECES	
	Quantités absolues en mg	p. 100 dose injectée	Quantités absolues en mg	p. 100 dose injectée
LAPIN 133 :				
1 ^{er} jour	3,25	7,25	0,45	1
2 ^e jour	0,80	1,80	1,30	2,90
3 ^e jour	1,65	3,65	1,60	3,55
4 ^e jour	0,40	0,90	1,45	3,20
5 ^e jour	0,85	1,90	0,80	1,80
6 ^e jour	0,95	2,10	0,55	1,20
7 ^e jour	0,80	1,80	0,35	0,80
8 ^e jour	0,95	2,10	0,40	0,90
9 ^e jour	0,75	1,60	0,65	1,45
10 ^e jour	0,65	1,45	0,55	1,20
11 ^e au 14 ^e jour ..	1,45	2,80	1,30	2,90
15 ^e au 18 ^e jour ..	1,10	2,45	0,85	1,90
19 ^e au 23 ^e jour ..	0,95	2,10	0,75	1,60
TOTAUX	14,55	31,90	11,00	24,40

Si l'on considère les chiffres obtenus successivement chez les deux animaux, chiffres traduits par les graphiques n^{os} 34, 35, 36 et 37, on voit que le rythme d'élimination peut varier dans de larges limites suivant les sujets expérimentés. Chez le Lapin 132, en effet, dans les 23 jours qui ont suivi l'administration du thallium, 24,6 p. 100 seulement du métal ont été excrétés, alors que, chez le Lapin 133, dans le même laps de temps, 56,3 p. 100 ont été éliminés, soit une quantité plus de deux fois supérieure, l'élimination urinaire restant toujours supérieure à l'élimination fécale.

Il nous paraît intéressant de remarquer que le Lapin 132 a présenté, un mois après l'injection de thallium, des phénomènes de paralysie au niveau des pattes postérieures et qu'il a succombé une quinzaine de jours après l'apparition de ce symp-

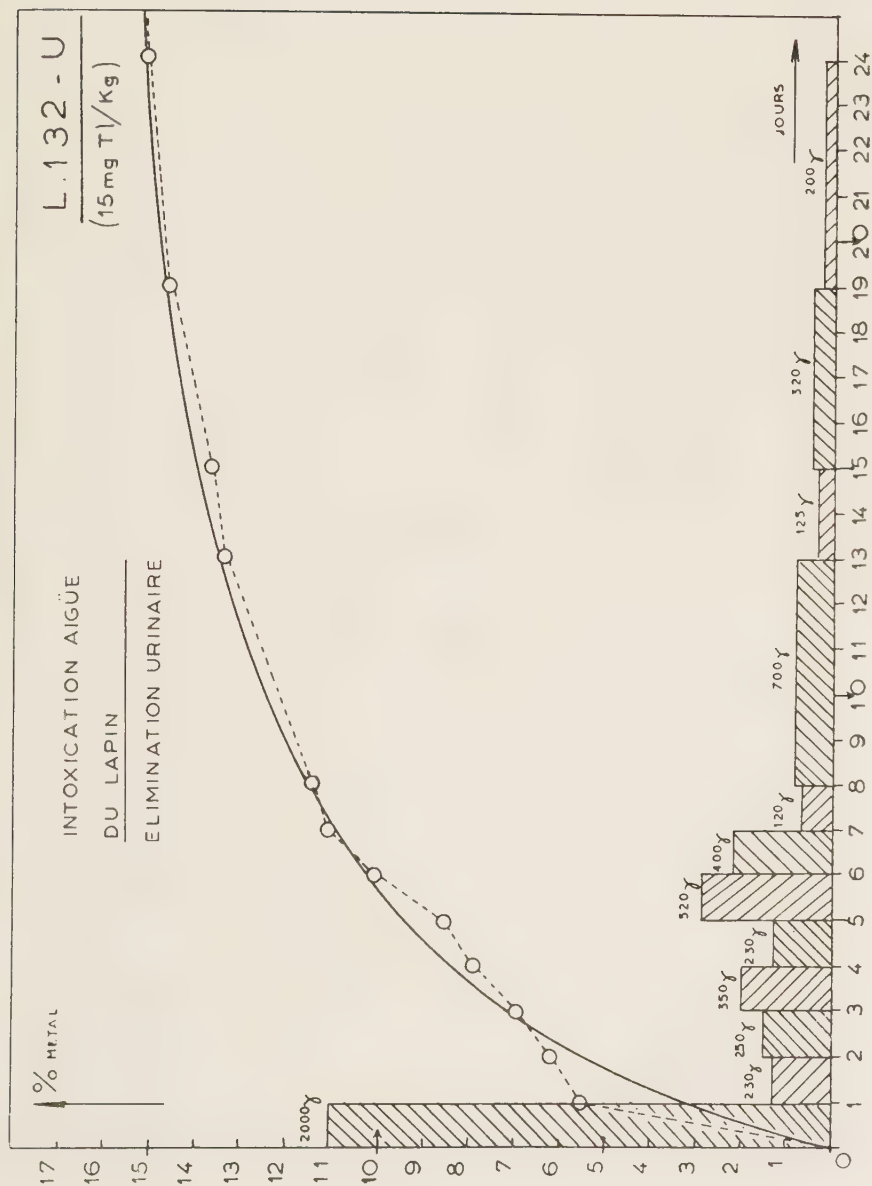


FIGURE 34

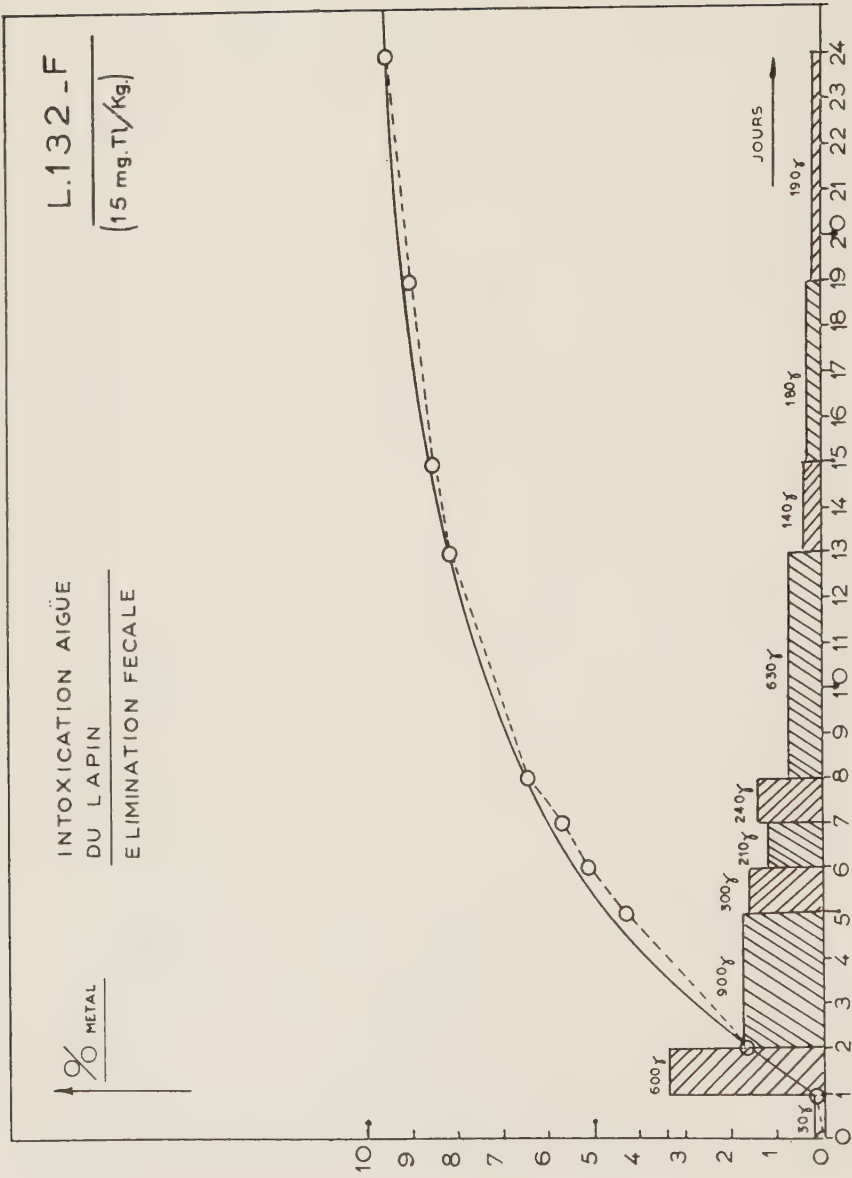


FIGURE 35

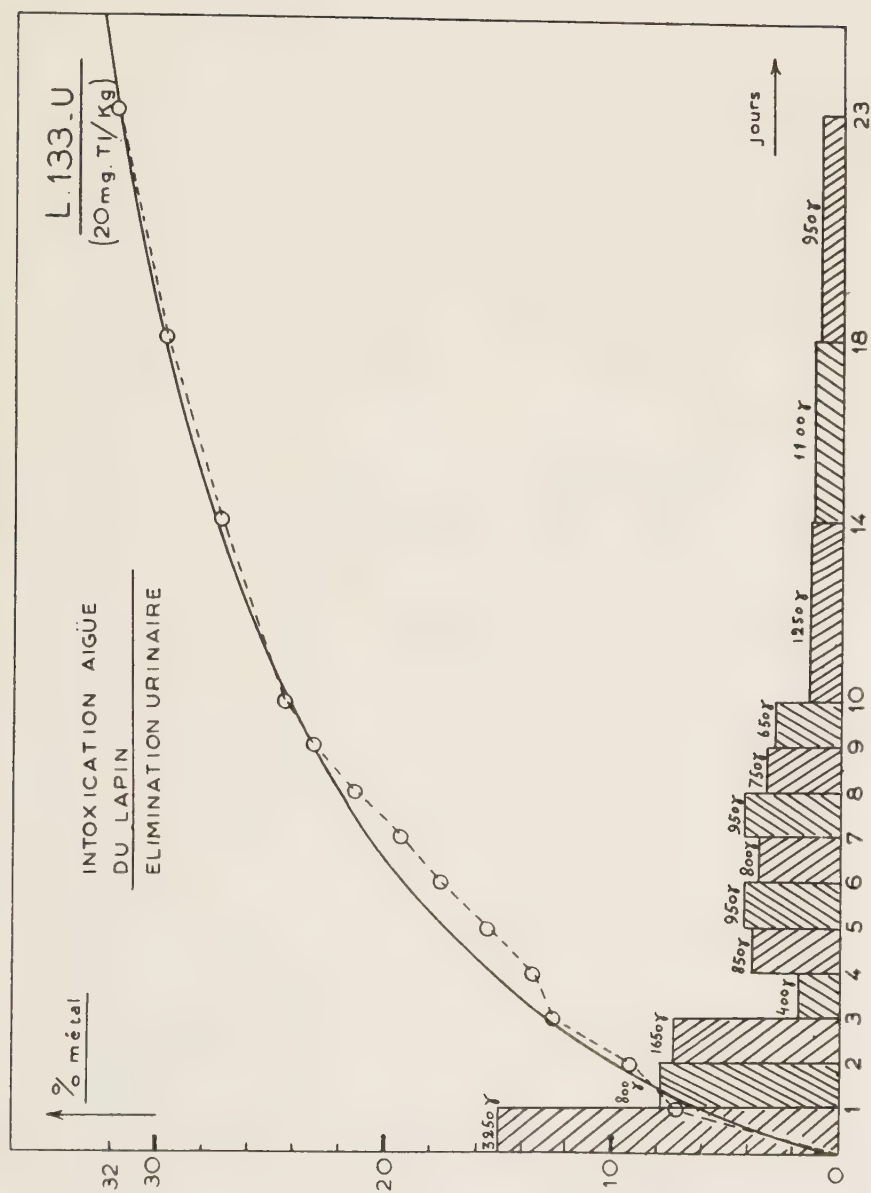


FIGURE 36

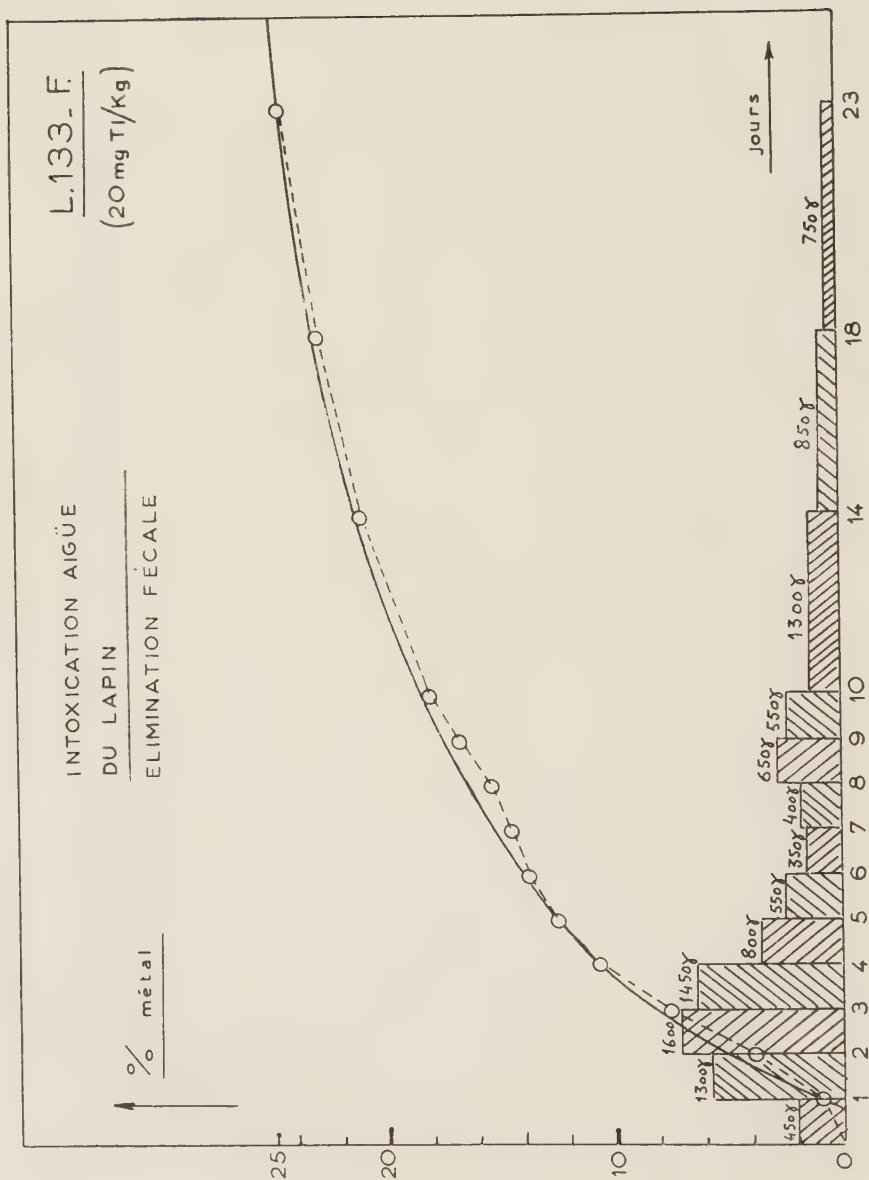


FIGURE 37

tôme. La Lapin 133, au contraire, après avoir présenté des symptômes d'intoxication beaucoup plus marqués dans la semaine qui a suivi l'injection, s'est remis rapidement et n'a ensuite présenté aucun trouble notable.

Il est intéressant de comparer ces chiffres à ceux obtenus par Shaw (218) chez le Chien, sensiblement dans les mêmes conditions : 60 p. 100 du thallium éliminé en 36 jours; Testoni (231), expérimentant comme nous sur le Lapin, a constaté une élimination un peu plus rapide : 86 p. 100 en un mois. Ajoutons que Gettler et Weiss (107) ont pu, dans un cas d'intoxication subaiguë chez l'homme, caractériser du thallium dans l'urine, six semaines après le début de l'empoisonnement.

Troisième série de dosages.

Pour compléter nos données expérimentales sur la lente élimination du thallium, nous avons jugé intéressant de déterminer la proportion de métal retenue à la suite de l'administration en plusieurs fois d'une dose déterminée.

Nous avons expérimenté sur un jeune Raton femelle âgé de 1 mois et pesant 21 g. Nous lui avons fait 5 injections sous-cutanées de 250 μ g de thallium métal, espacées de 4, 4, 7 et 5 jours, c'est-à-dire qu'il a reçu, en 20 jours, 1 250 μ g de métal. L'animal a succombé environ 80 heures après la dernière injection. Il a été soumis en entier à la minéralisation. La quantité de thallium retrouvée dans les cendres a été de 638 μ g, soit sensiblement 50 p. 100 de la dose totale injectée en 20 jours.

CONCLUSIONS

En résumé, nos recherches sur l'élimination du thallium chez le Lapin et le Rat mettent en évidence plusieurs faits :

1° Comme l'avaient déjà signalé divers auteurs, et en particulier Munch, Ginsburg et Nixon (172) et Gettler et Weiss (107) chez l'homme, Shaw (218) et Testoni (231) chez l'animal, le thallium apparaît comme un poison cumulatif. Sa longue rétention dans l'organisme explique les effets toxiques constatés à la suite de l'administration prolongée de petites doses. De ce point de vue, le thallium se rapproche des autres métaux lourds, et en particulier du mercure et du plomb.

2° En opposition avec les observations de Thyresson (235) sur le Rat et en accord avec celles de Shaw (218) sur le Chien, de Frey et Schlechter (100) et de Testoni (231) sur le Lapin, l'élimination urinaire chez le Lapin se révèle, dans les conditions de nos expériences, nettement plus importante que l'élimination fécale. Il faut d'ailleurs ajouter à l'élimination par les voies rénale et intestinale, l'élimination salivaire que nous avons retrouvée de façon constante et qui rapproche également le thallium des autres métaux lourds.

QUATRIÈME PARTIE

ÉTUDE DES EFFETS DU THALLIUM A L'ÉCHELLE CELLULAIRE

CHAPITRE PREMIER

INFLUENCE DU THALLIUM SUR LES MITOSES

Ayant constaté que le thallium avait tendance à s'accumuler au niveau du testicule et du follicule pileux, tissus caractérisés, comme on sait, par leur grande activité mitotique, nous avons jugé intéressant d'étudier les effets du métal sur les mitoses. Une considération supplémentaire nous a incité à orienter nos recherches dans cette direction. Nous avons vu en effet que, parmi les effets du thallium, l'un des plus caractéristiques est l'alopécie qu'il provoque dans certaines conditions. Or, cette action est également manifestée par les rayons X qui, à doses convenables, se révèlent capables d'inhiber la division cellulaire, les tissus les plus sensibles étant précisément ceux en voie de prolifération active. On pouvait donc se demander si le thallium n'était pas susceptible d'exercer une action dans le même sens, action dont la démonstration pouvait apporter un argument de poids à la théorie cellulaire d'action du thallium. Les publications relatives aux effets du thallium sur les mitoses sont très rares. Il faut citer une courte note de Levan (155) où cet auteur indique que les sels de très

nombreux métaux, et en particulier ceux de thallium, agissant sur les méristèmes d'*Allium Cepa*, se révèlent capables de faire apparaître des anomalies mitotiques. Antérieurement, Verne et Sannié (249) expérimentant sur des fibroblastes provenant de cœur d'embryon de poulet et cultivés sur plasma coagulé additionné de jus embryonnaire suivant la technique classique de la goutte pendante, avaient signalé les effets intéressants du thallium expérimenté sous forme de chlorure en solution dans du Ringer. Pour des concentrations allant de M/1200 à M/10800 (soit des dilutions respectives de 1 p. 5.000 et de 1 p. 45.000), il provoque en effet une diminution des mitoses et de la croissance (219). Les auteurs ont souligné en outre, la sensibilité des cellules rénales et hépatiques, s'opposant à celle nettement inférieure des cellules nerveuses.

RECHERCHES PERSONNELLES

A. — EXPÉRIMENTATION SUR LES CELLULES MÉRISTÉMATIQUES DES RACINES D'ALLIUM CÆPA L.

1) Effets du thallium seul.

Des bulbes d'*Allium Cepa* ont été cultivés sur liquide de Knopp dilué au demi et additionné de sulfate ou d'acétate thalleux à des concentrations, *exprimées en thallium métal*, variant de 0,01 M à 0,0001 M.

Nous avons remarqué une nette inhibition de la croissance des racines, surtout marquée pour les fortes concentrations, inhibition qui apparaît sur la figure n° 38 représentant les cultures photographiées après 48 heures. Par ailleurs, au bout de 1, 24 et 48 heures, des méristèmes ont été prélevés et examinés après coloration par l'orcéine acétique suivant la technique classique (81).

Chaque essai, pour une concentration donnée, a comporté au moins cinq cultures et cinq témoins; à partir d'une concentration 0,0005 M, en raison de la lenteur d'apparition des effets du thallium, nous n'avons effectué les prélèvements qu'au bout de 48 heures.

Voici les principales observations que nous avons faites. Comme elles ont été superposables avec les deux sels expérimentés, nous avons groupé dans une même description les résultats obtenus dans les deux cas.

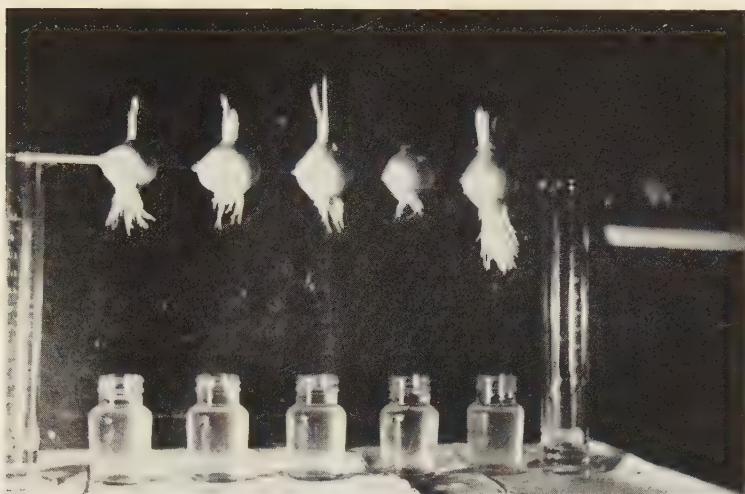


FIGURE 38

Influence du thallium sur la croissance des racines d'*Allium Cepa*. — Aspect des bulbes au bout de 48 h. Concentrations en thallium de gauche à droite : 0,0005 M — 0,001 M — 0,02 M — 0,01 M — 0.

I. — CONCENTRATION EN THALLIUM 0,01 M

a) Au bout de 4 heures (fig. n^{os} 39 et 40).

Noyaux interphasiques normaux, mitoses moins nombreuses que chez les témoins. On observe des désordres dans la répartition des chromosomes, qui peuvent aller jusqu'à la stathmocinèse vraie (fig. n^o 39). Le plus souvent, un, deux ou trois chromosomes restent à l'écart des autres qui subissent la translation normale (fig. n^o 40). Par ailleurs, les chromosomes sont toujours nettement gonflés et collants (« stickiness » des Anglo-Saxons).

b) Au bout de 24 heures.

Les mitoses ont disparu. Les noyaux interphasiques présentent des signes nets d'altération avec phénomènes de pycnose.

c) Au bout de 48 heures (fig. n^o 41).

Les noyaux sont très altérés et traduisent une action létale : réseau de chromatine empâté, pycnose, nucléoles paraissant légèrement dilatés; on observe la présence de quelques prophases fortement pycnotiques (cellules tuées avant l'achèvement du cycle mitotique).

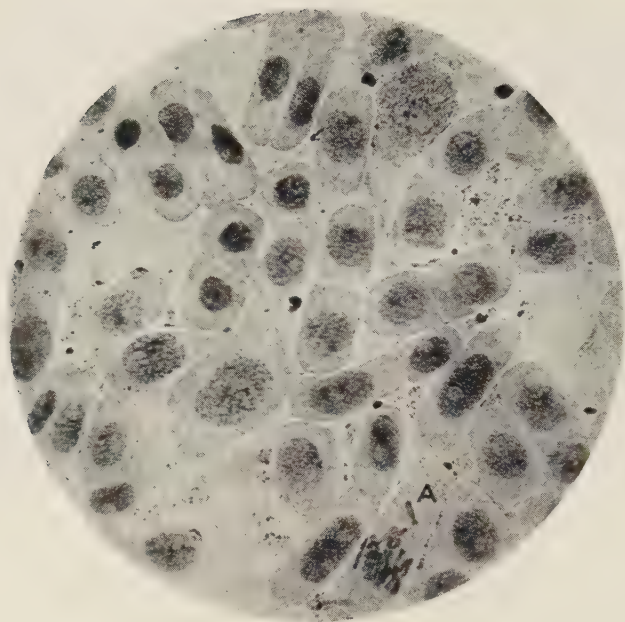


FIGURE 39 (grossissement : 360)

Coupe des méristèmes racinaires d'*Allium Cepa* après 4 heures de culture sur liquide de Knop dilué au demi en présence d'une concentration en thallium de 0,01 M.

A : Métaphase évoluant en stathmocinèse avec 1 chromosome isolé.

II. — CONCENTRATION EN THALLIUM 0,002 M

a) *Au bout de 4 heures.*

Les cinèses sont plus nombreuses qu'à la concentration 0,01 M en thallium, mais restent nettement moins nombreuses que chez les témoins. Certaines sont normales, d'autres présentent les anomalies signalées avec la concentration 0,01 M. Les noyaux interphasiques sont normaux.

b) *Au bout de 24 heures.*

Aucune cinèse. Les noyaux interphasiques sont déjà altérés dans certaines préparations.

c) *Au bout de 48 heures.*

Aucune cinèse. Les noyaux sont aussi altérés qu'avec la concentration 0,01 M. En analysant ces résultats, on constate qu'en présence d'une concentration 0,002 M en thallium toutes

les cinèses en cours ont pu s'achever avant l'apparition de l'action léthale, contrairement à ce que nous avons observé avec la concentration 0,01 M.

III. — CONCENTRATION EN THALLIUM 0,001 M

a) *Au bout de 4 heures.*

Les cinèses sont assez nombreuses et, le plus souvent, normales. On observe un raccourcissement des chromosomes dans quelques métaphases.

b) *Au bout de 24 heures.*

Raréfaction importante des cinèses. Noyaux interphasiques normaux.

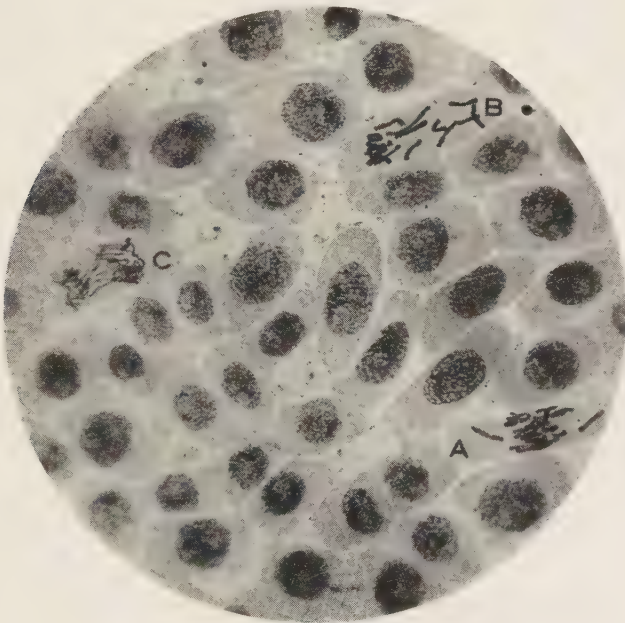


FIGURE 40 (*grossissement* : 360)

Coupe de méristèmes radiculaires d'*Allium Cepa* après 4 heures de culture sur liquide de Knop dilué au demi en présence d'une concentration en thallium de 0,01 M.

A : Métaphase évoluant en stathmocinèse avec 2 chromosomes isolés.

B : Stathmométaphase.

C : Anaphase avec légère dispersion fusoriale.

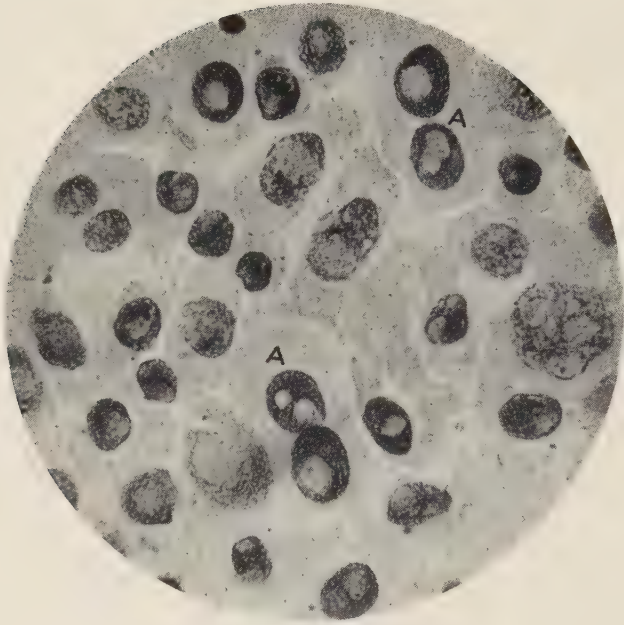


FIGURE 41 (*grossissement* : 360)

Coupe de méristèmes racinaires d'*Allium Cepa* après 48 heures de culture sur liquide Knop dilué au demi en présence d'une concentration en thallium de 0,01 M.

A : cellules binucléées.

A noter les noyaux pycnotiques et la dilatation des nucléoles.

c) *Au bout de 48 heures.*

Très peu de cinèses, surtout des prophases. Les métaphases présentent un raccourcissement des chromosomes et une tendance à la stathmocinèse; certaines sont même des stathmométaphases vraies. Légère pycnose des noyaux interphasiques.

IV. — CONCENTRATION EN THALLIUM 0,0004 M

a) *Au bout de 4 heures.*

Aspect normal.

b) *Au bout de 24 heures.*

Cinèses peu nombreuses, normales; noyaux interphasiques normaux.

c) *Au bout de 48 heures.*

Cinèses rares, normales, sauf certaines des métaphases qui présentent un raccourcissement des chromosomes et sont souvent des stathmocinèses typiques.

V. — CONCENTRATION EN THALLIUM 0,0002 M

Au bout de 48 heures.

Les cinèses sont plus nombreuses qu'avec les concentrations précédentes, mais encore nettement moins nombreuses que chez les témoins; elles sont normales pour la plupart; on rencontre cependant encore quelques stathmométaphases.

VI. — CONCENTRATION EN THALLIUM 0,0001 M

Au bout de 48 heures.

Les cinèses semblent aussi nombreuses que chez les témoins; elles sont toutes normales; on trouve cependant encore quelques rares stathmométaphases.

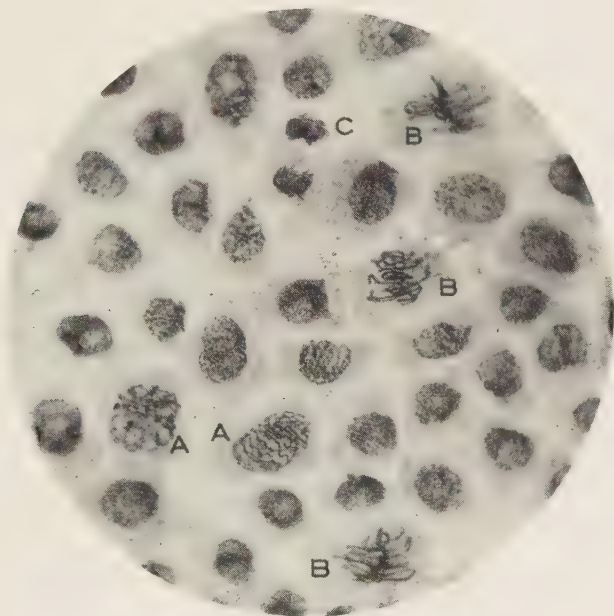


FIGURE 42 (*grossissement : 360*)

Coupe de méristèmes radiculaires d'*Allium Cepa* après 24 heures de culture sur liquide de Knop dilué au demi en l'absence de thallium.

A : prophase.

B : plaques métaphasiques.

C : début de télophase.

En résumé, le thallium, expérimenté sous forme de sulfate ou d'acétate, se révèle capable d'inhiber les cinèses jusqu'à la concentration 0,002 M et de provoquer des anomalies mitotiques jusqu'à la concentration 0,0001 M.

Aux concentrations les plus élevées (0,01 M), le thallium exerce une action léthale brutale avec pycnose nucléaire empêchant certaines cinèses en cours de s'achever. Aux concentrations plus basses (0,002 M), l'action léthale se manifeste encore mais plus tardivement, laissant à toutes les cinèses en cours le temps de s'achever. Si l'on fait agir des solutions plus diluées, on observe une action mitodépressive accompagnée de troubles portant d'une part sur le fonctionnement fusorial (stathmocinèse), d'autre part sur la structure même des chromosomes (raccourcissement, agglutination).

Pour voir si l'action du thallium était réversible, au bout de 48 heures de contact avec la solution nutritive renfermant du thallium à des concentrations diverses, nous avons transporté les cultures sur le même milieu exempt de thallium.

Jusqu'à la concentration 0,002 M, non seulement les racines n'ont pas repris leur croissance inhibée par le thallium, mais encore elles sont devenues flasques et molles et il nous a été par suite impossible d'obtenir des étalements corrects. Nous avons donc borné nos études aux concentrations comprises entre 0,001 M et 0,0001 M, pour lesquelles nous avons effectué des prélèvements méristématiques au bout de 48 heures.

Les résultats obtenus sont faciles à exposer, puisque, même à la concentration la plus basse, nous n'avons observé aucune cinèse. Nous avons remarqué en outre, de façon constante, des phénomènes de dégénérescence pycnotique plus ou moins marquée suivant la concentration expérimentée. Ces faits démontrent non seulement la nature irréversible des effets inhibiteurs du thallium vis-à-vis des mitoses, mais encore et surtout leur lenteur d'apparition, particulièrement pour les basses concentrations. Ils sont à rapprocher de l'action toxique lente du métal sur l'organisme humain ou animal.

2) Étude de l'influence de divers composés sur les effets antimitotiques des sels de thallium.

A la suite de Rapkine (195), divers auteurs, et en particulier Brachet (32) et Chalkley (62), ont signalé le rôle joué par les dérivés sulfhydrylés dans les divisions mitotiques. A la lumière de leurs constatations, il nous a paru intéressant d'étudier l'influence de telles substances sur les effets antimitotiques

du thallium. Nous avons expérimenté deux composés naturels : la cystéine (sous forme de chlorhydrate) et le glutathion — et deux composés synthétiques : le dimercapto 2.3. propanol ou B.A.L.



et le thiomalate disodique



Les quantités de ces substances introduites dans le milieu nutritif étaient isomolaires à celles choisies pour le thallium. Dans tous nos essais, nous avons examiné comparativement l'action de chacune de ces substances en l'absence de thallium. Dans tous les cas, les prélèvements méristématiques étaient effectués au bout de 48 heures.

D'une longue série d'expériences, ayant comporté l'étude de plusieurs concentrations de thallium (0,01 M à 0,0001 M) et des concentrations équivalentes des divers composés examinés, nous pouvons conclure que seuls la cystéine et, à un moindre degré, le glutathion, dont nous avons, par ailleurs, confirmé la légère action mitoexcitatrice, protègent, dans une certaine mesure, contre les effets antimittotiques du thallium. Le B.A.L. et le thiomalate disodique n'ont pas d'action protectrice. Le B.A.L. seul exerce, aux concentrations $> 0,001$ M, une légère action mitodépressive. On note, de plus, en sa présence, l'apparition de quelques métaphases à chromosomes dispersés avec parfois des fragmentations. Pour les mêmes concentrations, le thiomalate disodique utilisé seul diminue également le nombre de mitoses, mais sans faire apparaître d'anomalies, du moins jusqu'à la concentration maxima que nous avons examinée (0,005 M). Notons que, dans le cas du B.A.L. nos observations sur la cellule végétale s'accordent avec la constatation par Dustin (88) d'effets antimittotiques au niveau de la moelle osseuse après injection de ce composé à la Souris.

En résumé, des quatre composés expérimentés, seule la cystéine et, à un moindre degré, le glutathion exercent un effet protecteur net contre l'action antimittotique du thallium.

B. — EXPÉRIMENTATION SUR LE RAT

Pour compléter nos observations sur les méristèmes radiculaires d'*Allium Cepa* par des essais sur un matériel animal, nous avons fait appel au phénomène de l'hypertrophie compensatrice du rein après néphrectomie unilatérale, classique

depuis les travaux de Tuffier (1898) et ceux de Carnot (1913) (61). En effet, Carnot et May (60) ont montré, en se servant de la colchicine comme détecteur de l'imminence caryocynétique, qu'il se produisait au niveau du rein en cours de régénération, de nombreuses mitoses. Comme, par ailleurs, nous avions constaté une accumulation du thallium au niveau du tissu rénal au cours de l'intoxication expérimentale, nous pouvions espérer réunir ainsi les conditions favorables à l'observation d'un effet antimitotique.

Première série d'expériences.

Nous avons expérimenté sur 6 Rats mâles pesant de 105 à 125 g. Ils subissent l'ablation aseptique du rein gauche et sont ensuite laissés en repos pendant environ 90 heures.

Trois d'entre eux reçoivent alors, en injection sous-cutanée, 20 mg de thallium métal par kg. L'un des Rats ainsi traité meurt environ 72 heures après et les deux autres, d'ailleurs en très mauvais état, sont alors sacrifiés en même temps que les trois témoins. Chez tous, le rein droit a été prélevé (fixation dans le liquide de Duboscq). Tenant compte des observations de Carnot et May, nous avons porté notre attention surtout sur le cortex. Chez les animaux traités par le thallium dont le tissu rénal présentait par ailleurs des plages hémorragiques, nous n'avons pas observé de mitoses. Chez les témoins, elles étaient, à vrai dire, extrêmement rares.

Deuxième série d'expériences.

Pour essayer de rendre les faits plus démonstratifs, nous avons fait appel à la colchicine dans les conditions indiquées par Carnot et May.

Nous avons expérimenté sur 8 Rats : 7 mâles et 1 femelle, pesant de 105 à 130 g. Ils subissent tous l'ablation aseptique du rein gauche et sont ensuite laissés en repos pendant environ 80 heures.

Quatre d'entre eux reçoivent alors, en injection sous-cutanée, 20 mg de thallium métal par kg.

Cinquante-trois heures plus tard, tous les animaux, traités ou non par le thallium reçoivent en injection intrapéritonéale 250 µg de colchicine en solution physiologique tyndallisée (1/2 ml de solution à 50 mg p. 1.000 ml).

Trois des Rats traités par le thallium et l'un des Rats soumis à l'action de la colchicine meurent dans la nuit qui suit cette injection.

Les quatre Rats restants sont sacrifiés le lendemain matin. Sur tous, l'examen du rein droit montre que les mitoses ne sont pas plus actives chez les animaux traités par la seule colchicine que chez ceux soumis au préalable à l'action du thallium. Leur nombre n'était d'ailleurs, dans les deux cas, pas très élevé. Nous pensons que, pour pouvoir tirer une conclusion définitive, les mêmes expériences devraient être effectuées en laissant s'écouler un temps plus long entre l'ablation du rein et l'injection du thallium.

CONCLUSIONS

En résumé, si l'expérimentation sur le rein en régénération chez le Rat ne nous a pas fourni, dans les conditions où nous nous sommes placé, de résultat démonstratif, en revanche, les observations concernant les méristèmes radiculaires d'*Allium Cepa* montrent une nette action antimitotique des sels de thallium. Cette action n'apparaît, surtout pour les faibles concentrations, qu'après une phase de latence. On peut rapprocher ce fait de l'action toxique lente du thallium sur l'organisme humain ou animal. La constatation de ces effets cytologiques nous paraît en tout cas d'un grand intérêt pour faciliter la compréhension de certains effets du métal sur l'organisme animal, tels que les altérations de la spermatogénèse, l'action sur le cycle œstral et peut-être l'action alopéciant. Nous pensons d'ailleurs que l'application des méthodes cytologiques à l'étude des mécanismes d'action des substances toxiques en général, peut, par la simplification des manifestations observées, être d'un grand profit.

CHAPITRE II

ÉTUDE DES EFFETS DU THALLIUM SUR LA RESPIRATION CELLULAIRE

Nous avons effectué cette étude, d'une part sur la levure de boulangerie, d'autre part, sur divers tissus animaux soumis in vitro à l'action du thallium ou prélevés au cours des intoxications par le métal.

I. — Expérimentation sur la levure de boulangerie

Les levures présentent un grand intérêt pour l'étude des phénomènes de toxicité à l'échelle cellulaire; elles constituent en effet un matériel vivant sur lequel on peut étudier les variations du métabolisme sous l'influence des substances toxiques pendant un temps prolongé (plusieurs heures), ce qui n'est pas le cas avec les coupes ou les homogénats d'organes dont la survie ne dépasse guère deux heures dans les cas les plus favorables.

PROTOCOLE EXPÉRIMENTAL.

Nous avons mesuré la consommation d'oxygène par la levure en utilisant la méthode manométrique de Warburg et en opérant à 30°. La levure expérimentée était de la levure fraîche de boulangerie.

Toutes les expériences ont été faites avec l'acétate thalleux $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{Tl}$, chaque godet contenant 1 ml de suspension de levure à 0,5 p. 100 dans l'eau bidistillée + 0,5 ml d'un mélange à parties égales de solution aqueuse de glucose à 10 p. 100 et d'un tampon phosphaté M/10 de pH 7,2.

Nous avons toujours attendu 15 minutes avant d'effectuer les mesures, de manière à permettre l'établissement de l'équilibre de température.

Les résultats que nous avons obtenus sont présentés dans le tableau n° 6 et la courbe n° 43 qui indiquent la consommation d'oxygène en μl en fonction du temps pour diverses concentrations en thallium.

Tableau n° 6

Concentrations en Tl	QuO ₂ en μl pour 5 mg de levure fraîche				
	30 min.	60 min.	90 min.	120 min.	150 min.
0	71	142	210	257	325
0,1 M	12	21	35	37	51
0,01 M	18	37	50	65	70
0,001 M	26	49	65	85	108
0,0001 M	43	90	140	170	215
0,00001 M	65	135	195	240	305

Remarquons que, pour un temps compris entre 0 et 150 minutes, toutes les courbes exprimant la consommation d'oxygène en fonction du temps sont sensiblement des droites.

Nous avons établi par ailleurs la courbe d'inhibition en fonction de la concentration (courbe n° 44).

On voit que le thallium exerce une nette action inhibitrice sur la consommation de l'oxygène par la levure de boulangerie qui semble particulièrement sensible à l'action du toxique, puisque des concentrations aussi basses que 0,0001 M et 0,00001 M sont encore actives.

Etant donnée la richesse bien connue de la levure en composés sulfhydrylés, dont on sait l'intervention dans la respiration cellulaire, nous avons pensé que l'effet du thallium pouvait résulter d'un blocage des groupes SH, comme c'est le cas pour d'autres métaux lourds et, en particulier, d'après Schoon et Massart (213), pour le thorium.

Aussi avons-nous étudié l'influence de composés sulfhydrylés d'origine biologique : cystéine (sous forme de chlorhydrate) et glutathion, — introduits dans le liquide nutritif immédiatement après le sel de thallium, à une concentration isomoléculaire. Nous n'avons noté aucune influence notable de ces substances non plus que du dimercapto 2.3. propanol ou B.A.L. Ce dernier, expérimenté en l'absence de thallium, exerce même, aux concentrations examinées (0,005 M à 0,0005 M), un effet inhibiteur propre sur la respiration de la levure.

FIGURE 43

Action du thallium sur la consommation d'oxygène de la levure de boulangerie.

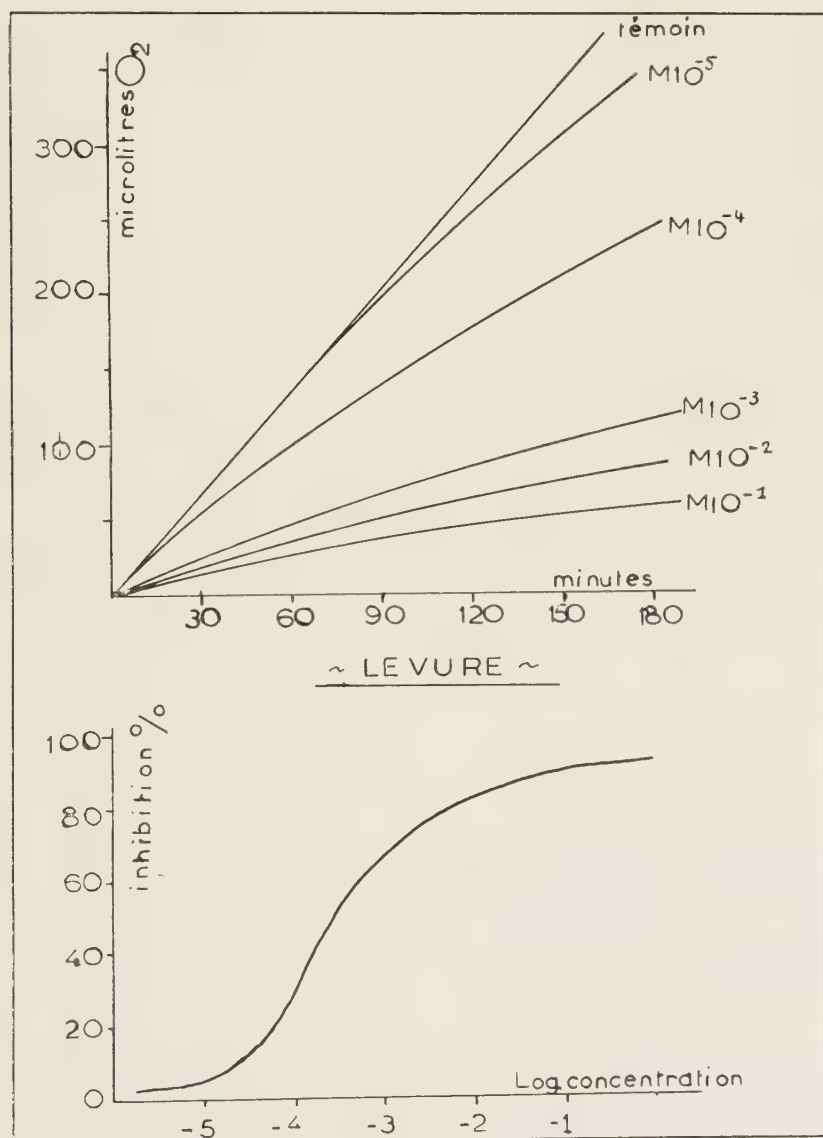


FIGURE 44

Inhibition de la respiration de la levure de boulangerie en fonction de la concentration en thallium.

II. — Expérimentation sur des homogénats d'organes

A. — TECHNIQUE UTILISÉE.

Nous avons effectué nos essais sur des homogénats d'organes de Rat obtenus selon la technique classique de Potter et Elvehjem (186), la mesure des échanges respiratoires étant effectuée par la méthode classique de Warburg à la température de 37° et dans l'air atmosphérique.

Les animaux sont sacrifiés par décapitation et l'autopsie immédiatement pratiquée. L'organe à expérimenter est prélevé, pesé, puis, en opérant à basse température, découpé en petits morceaux à l'aide de ciseaux pour être finalement écrasés dans un mortier en verre préalablement refroidi par séjour au frigidaire pendant un temps convenable. En général, le broyat obtenu est dilué au 1/10^e dans une solution tampon de phosphates sodiques M/10 de pH 7,2 et glucosée à 2 p. 1 000. Nous avons rejeté la solution de Krebs-Ringer qui, pour les concentrations relativement élevées (0,01 M) en thallium, entraînent la précipitation du métal à l'état de chlorure. Dans le but de prolonger et d'augmenter la respiration de certains tissus de survie particulièrement difficile, nous avons, dans certains cas, ajouté au tampon phosphaté et glucosé, de l'acide citrique à une concentration d'environ 0,02 M (Krebs-Johnston 1937) ou de l'acide succinique (Warburg 1930, Krebs 1939) à une concentration d'environ 0,10 M.

On utilise par dosage 1,5 ml d'homogénat au 1/10^e (0,15 g de tissu).

Le thallium a été utilisé sous forme de sulfate et ajouté au début de l'expérience, les mesures étant faites après un contact de 15 minutes pour permettre l'équilibre de température. Toutes les mesures ont été faites en double, chaque expérience pour les différents tissus examinés étant accompagnée d'un témoin sans thallium.

B. — RÉSULTATS.

A l'aide de cette technique, nous avons étudié l'action du thallium à diverses concentrations sur les tissus hépatique, rénal et cardiaque. Nous avons, d'une part, étudié l'effet qu'exerce le thallium ajouté *in vitro* à des homogénats d'organes d'animaux non intoxiqués et, d'autre part, nous avons comparé la respiration de ces divers tissus chez l'animal soumis à l'action du thallium et chez l'animal témoin. Nous avons

enfin examiné l'influence sur les effets observés de substances d'origine biologique (cystéine, glutathion), apparaissant à priori susceptibles d'exercer une action neutralisante.

1. — RESPIRATION DE TISSUS NORMAUX ADDITIONNÉS DE THALLIUM.

a) Tissu hépatique.

Dans le tableau n° 7 sont rassemblés les résultats que nous avons obtenus dans une de nos séries d'expériences. Les temps sont exprimés en minutes, les quantités d'oxygène consommé en μl et les concentrations en thallium métal.

Tableau n° 7

Concentrations en Tl	QuO ₂ en μl pour 150 mg de tissu hépatique frais				
	15 min.	30 min.	60 min.	90 min.	120 min.
0	37	70	104	130	148
0,05 M	15	34	61	79	90
0,01 M	29	56	80	100	108
0,005 M	34	60	89	110	119
0,001 M	41	68	102	121	142
0,0005 M	41	68	102	121	145

Le graphique n° 45 indique la consommation d'oxygène en micro-litres en fonction du temps pour les diverses concentrations en thallium expérimentées.

La détermination du quotient respiratoire d'homogénat de foie en présence de thallium nous a conduit à des résultats assez variables; il semble néanmoins qu'il y ait une légère élévation de ce quotient par rapport à celui d'un homogénat sans thallium.

Ces faits sont en accord avec les résultats tout récemment publiés par Thyresson (236) qui, étudiant la respiration de coupes de tissus en atmosphère d'oxygène pour la détermination de la consommation d'oxygène et en atmosphère $\text{N} + \text{CO}_2$ pour la mesure de la quantité de CO_2 dégagée, afin de dissocier les phases oxytrophe et anoxytrophe de la respiration, a observé une inhibition plus marquée de la consommation d'oxygène que du dégagement de CO_2 . Il en conclut que l'inhibition porte essentiellement sur le métabolisme aéro-bique, ce qui est sujet à discussion.

FIGURE 45

Action du thallium sur la consommation d'oxygène du tissu hépatique.

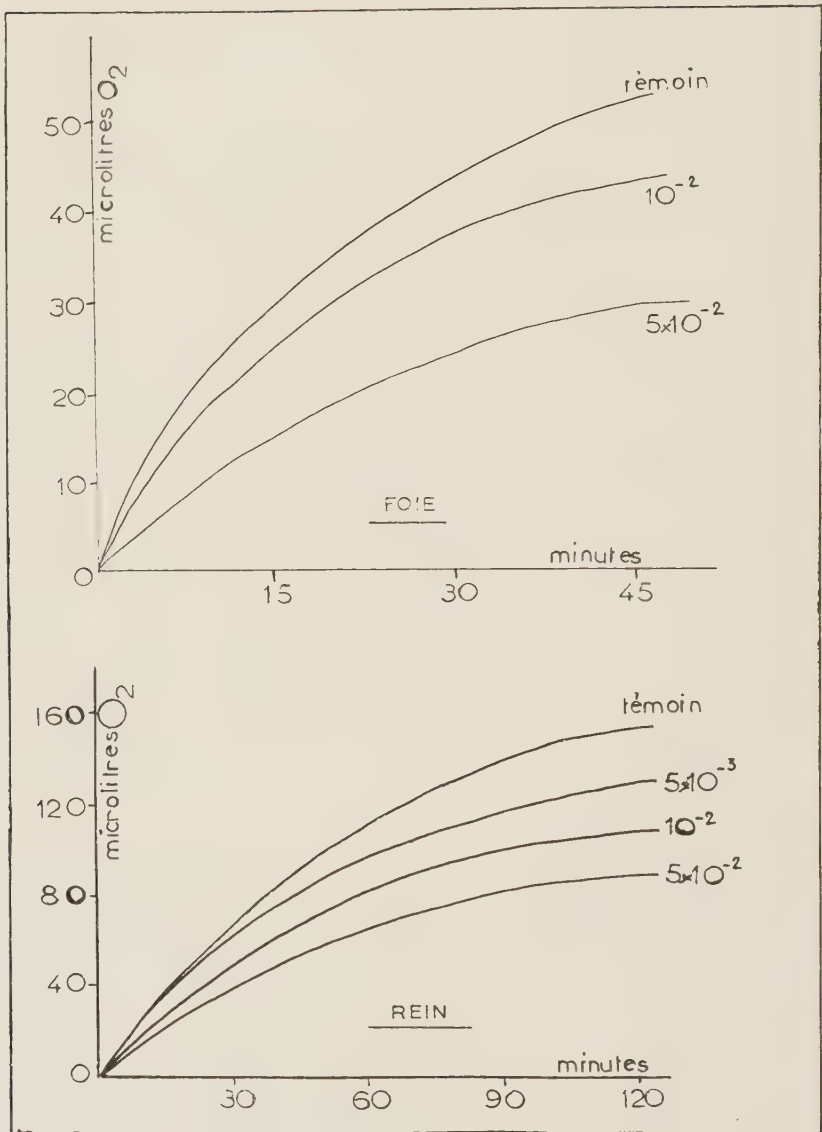


FIGURE 46

Action du thallium sur la consommation d'oxygène du tissu rénal.

b) *Tissu rénal.*

Les résultats obtenus sur les homogénats de rein sont pratiquement superposables à ceux que nous avons indiqués pour les homogénats de foie, comme l'indiquent le tableau n° 8 et le graphique n° 46.

Tableau n° 8

Concentrations en TI	QuO ₂ en μ l pour 150 mg de tissu hépatique frais		
	15 minutes	30 minutes	45 minutes
0	29	42	50
0,05 M	10	23	27
0,01 M	24	36	41
0,005 M	29	40	46

c) *Tissu cardiaque.*

Le tableau n° 9 rassemble les chiffres obtenus dans une de nos séries d'expériences que traduit par ailleurs la courbe n° 47.

Tableau n° 9

	QuO ₂ en μ l pour 100 mg de tissu rénal frais			
	15 minutes	30 minutes	45 minutes	60 minutes
0	14	24	27	29
0,05 M	2	4	5	6
0,01 M	5	12	14	15

On voit que le thallium exerce sur la consommation d'oxygène du tissu cardiaque un effet inhibiteur légèrement supérieur à celui observé dans le cas du foie et du rein. A une inhibition de 50 p. 100 dans le cas de ces deux tissus correspond par exemple une inhibition de 80 p. 100 dans le cas du cœur.

Influence de divers composés sur les effets observés.

Nous avons expérimenté dans les trois cas des substances à groupement sulfhydrylé (cystéine, glutathion) utilisées à des concentrations isomolaires au thallium et, dans le cas spécial du cœur, la riboflavine en solution saturée (23,5 mg par litre). Nous n'avons observé aucun effet antagoniste notable.

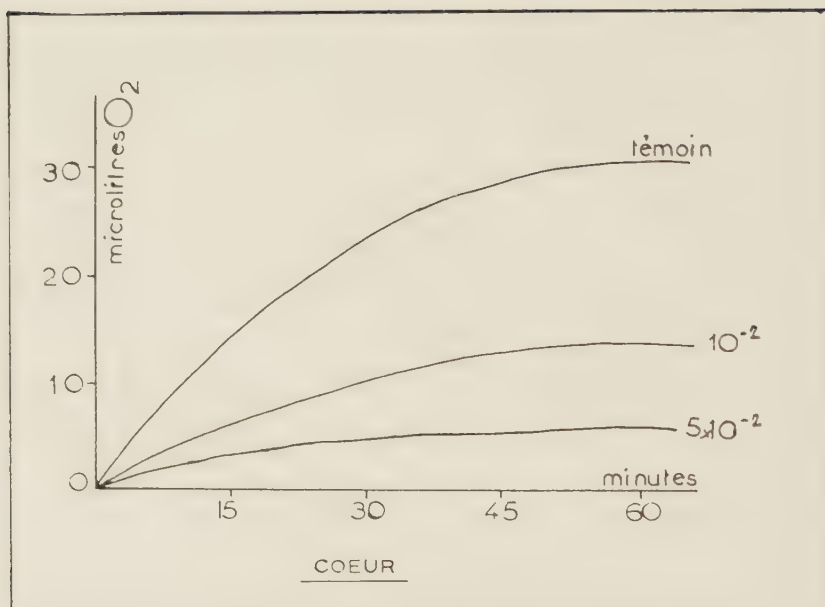


FIGURE 47

Action du thallium sur la consommation d'oxygène du tissu cardiaque.

2. — RESPIRATION DE TISSUS D'ANIMAUX INTOXiquÉS PAR LE THALLIUM.

Nous avons expérimenté sur des Souris auxquelles nous avons administré, en injection sous-cutanée, 20 mg par kg de thallium. Les animaux ont été sacrifiés 48 heures ou 5 jours après l'injection; avec les organes immédiatement prélevés, nous avons préparé des homogénats sur lesquels nous avons mesuré la consommation d'oxygène et le quotient respiratoire.

Les variations observées par rapport aux témoins ne sont pas très notables. Il semble néanmoins que la consommation d'oxygène soit au début légèrement augmentée chez les animaux soumis au thallium, alors que, par ailleurs, le quotient respiratoire diminue. Ces modifications paraissent passagères, car les essais pratiqués sur les animaux sacrifiés après 5 jours n'ont pas révélé de différences sensibles avec les témoins.

III. — Expérimentation sur la peau

Un intérêt tout spécial s'attachait à l'étude de l'influence du thallium sur le métabolisme de cet organe en raison des effets alopeciant du métal. Nous avons, comme pour les autres

tissus, effectué successivement des recherches sur la peau normale après addition de thallium et sur la peau provenant d'animaux intoxiqués.

1°) *Respiration de la peau normale additionnée de thallium.*

Chez le Rat nouveau-né, ainsi que l'ont montré Dixon et Needham (84), la peau est suffisamment mince pour pouvoir être assimilée à une coupe de tissu et permettre ainsi l'application de la méthode type de Warburg. Nous avons, pour cette raison, prélevé des fragments de peau (poids de l'ordre de 0,20 g à 0,25 g) chez des Ratons âgés de 3 ou 4 jours. Après les avoir pesés, on les introduit dans les fioles de l'appareil de Warburg contenant un tampon phosphaté de pH 7,4. Après calcul pour amener les différents prélèvements au même poids, nous avons obtenu pour les quantités d'oxygène consommé en μ l. pour 200 mg de tissu les chiffres consignés dans le tableau n° 10.

Tableau n° 10

I. — <i>Essais témoins</i>	QuO ₂ en μ l pour 200 mg de peau		
	1 heure	2 heures	3 heures
Raton 1	18	41	71
Raton 2	29	58	100
Raton 3	27	53,5	90,5
Moyennes	24,7	50,8	87
Raton 1	17,5	29,5	36,5
Raton 2	31,5	58	88,5
Raton 3	20,5	45,5	71
Moyennes	23,1		65,5

Le thallium, à la concentration 0,01 M, paraît ainsi provoquer une légère inhibition de la respiration de la peau.

2°) *Respiration de la peau d'animaux intoxiqués par le thallium.*

Des jeunes Ratons de quatre jours, pesant de 5 à 6 g, ont reçu, par voie sous-cutanée, 25 μ g par g en thallium métal.

Deux jours après, nous avons comparé la respiration de la peau de ces jeunes Ratons à celle de deux animaux témoins, en opérant comme précédemment.

Voici les chiffres obtenus représentant les moyennes de plusieurs séries de déterminations.

Tableau n° 11

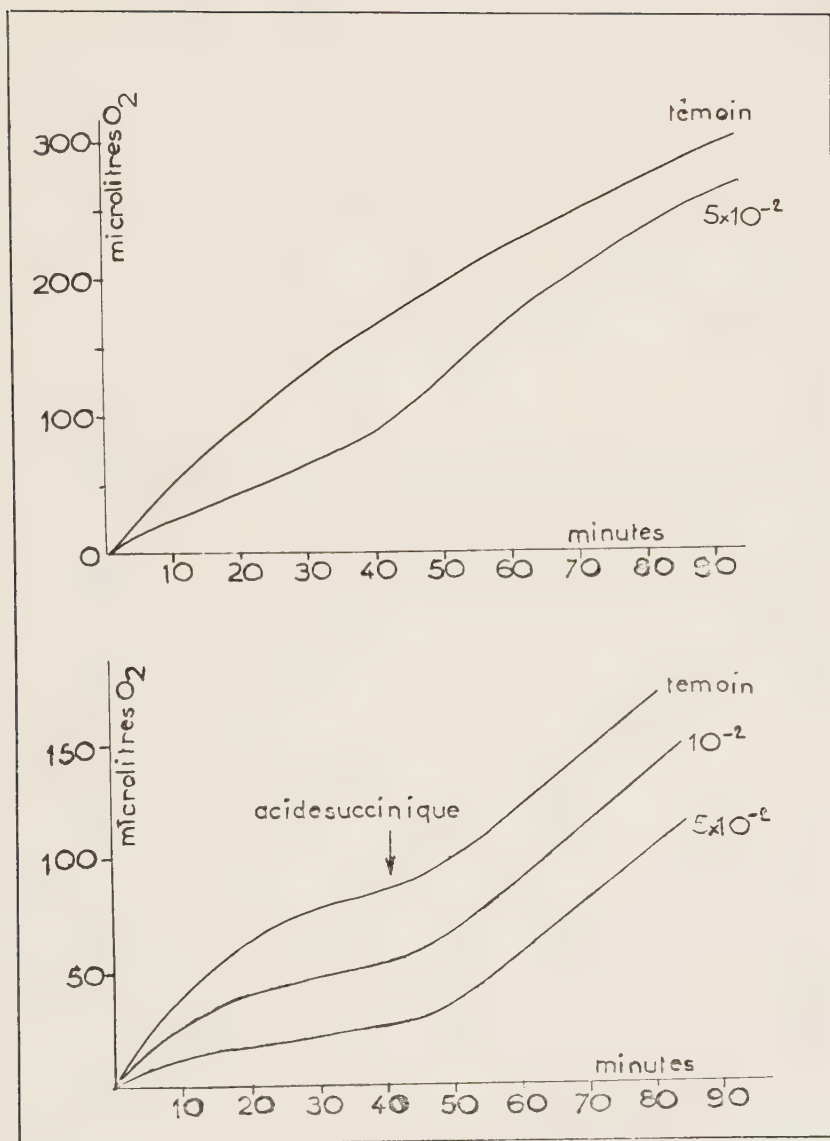
	QuO ₂ en μ l pour 250 mg de peau		
	1 heure	2 heures	3 heures
<i>Animaux intoxiqués :</i>			
N° 1	39,6	70,3	120
N° 2	42,6	70,5	110,7
<i>Animaux témoins :</i>			
N° 3	36,7	62,4	96,4
N° 4	37,4	64,8	98,2

La lecture de ce tableau montre une tendance à l'augmentation de la consommation d'oxygène de la peau des animaux intoxiqués comparativement aux témoins.

IV. — Influence de l'addition d'acide succinique sur les effets du thallium vis-à-vis de la respiration cellulaire

Nous avons expérimenté sur des homogénats de foie, de rein et de cœur et aussi sur la peau de Rats nouveau-nés.

Nous avons ajouté l'acide succinique sous forme de sel de sodium. La concentration utilisée a été en général de 0,1 M. Nous avons, dans tous les cas, observé de façon constante une activation des phénomènes respiratoires inhibés par le thallium. Si, prenant comme exemple les résultats obtenus avec l'homogénat de cœur, nous analysons graphiquement les phénomènes observés, nous voyons que la courbe n° 48, exprimant la consommation d'oxygène en fonction du temps, en présence à la fois de thallium (0,01 M) et d'acide succinique (0,01 M), est d'abord plus inclinée sur l'axe des abscisses que celle obtenue avec l'homogénat sans thallium, ce qui correspond à l'effet inhibiteur; ceci jusque vers la 40^e minute. A partir de ce moment, la pente se modifie et la courbe devient sensiblement parallèle à celle obtenue dans l'essai témoin, comme si aucune inhibition ne se manifestait plus.



FIGURES 48 et 49

Action du thallium sur la consommation d'oxygène du tissu cardiaque en présence d'acide succinique.

En présence de ces résultats, nous avons effectué une série d'expériences dans lesquelles l'addition d'acide succinique était effectuée après 40 minutes de contact de l'homogénat avec le sel de thallium aux concentrations expérimentées (0,05 M et 0,01 M). Le graphique n° 49 traduit les faits que nous avons observés. On voit que, immédiatement après l'addition d'acide succinique, l'homogénat récupère une intensité respiratoire identique à celle du témoin.

Ces constatations font penser que l'inhibition par le thallium porte sur un stade du métabolisme dont l'addition d'acide succinique permet la réapparition.

CONCLUSIONS

En résumé, les recherches que nous avons effectuées concernant l'influence du thallium sur la respiration cellulaire mettent en évidence les faits suivants :

a) Les sels de thallium inhibent la respiration de la levure de boulangerie jusqu'à des concentrations de l'ordre de 0,00001 M. Les dérivés sulfhydrylés n'empêchent pas cette inhibition dans les conditions de nos expériences.

b) Les sels de thallium exercent également des effets inhibiteurs *in vitro* sur la consommation d'oxygène des homogénats de foie, de rein et surtout de cœur, mais ces effets sont beaucoup moins marqués que dans le cas de la levure. Ils n'apparaissent qu'à des concentrations relativement fortes $> 0,001$ M. La détermination de l'activité respiratoire des mêmes tissus prélevés chez des animaux soumis à l'intoxication aiguë par les sels de thallium ne révèlent pas de différence vraiment nette avec les témoins. Une expérimentation dans le même sens, effectuée sur la peau de Rats nouveau-nés n'a permis de mettre en évidence qu'un léger effet inhibiteur de l'intensité respiratoire dans le cas du tissu normal additionné de thallium, cependant qu'une légère augmentation de l'intensité respiratoire s'observe au contraire dans le cas de la peau d'animaux intoxiqués par le thallium.

c) Dans le cas des homogénats d'organes, l'addition d'acide succinique à doses convenables supprime pratiquement l'effet inhibiteur sur la respiration tissulaire observé après addition de thallium *in vitro*.

CHAPITRE III

ÉTUDE DES EFFETS DU THALLIUM SUR CERTAINS SYSTÈMES ENZYMATIQUES

I. — Influence du thallium sur l'activité du système enzymatique d'oxydation de l'acide succinique.

Nous avons accordé une attention spéciale à ce système enzymatique en raison de son intervention prépondérante dans les oxydo-réductions cellulaires et aussi en raison des observations que nous avons faites relativement à l'influence de l'acide succinique sur les effets inhibiteurs du thallium vis-à-vis de la respiration. A l'époque où nous avons étudié les effets du thallium sur l'activité de cet enzyme, il n'existait dans la bibliographie aucune indication (219). Entre temps, est paru un travail très important de Thyresson (234) sur l'influence du thallium sur le métabolisme cellulaire, dans lequel cet auteur a étudié, entre autres, les effets du métal sur l'activité de la succinodéshydrogénase. Il conclut que la concentration de 0,002 M est sans effet et que, pour produire une inhibition d'environ 10 p. 100, elle doit atteindre 0,04 à 0,06 M.

Dans ces conditions, nous avons réduit au strict minimum l'exposé des résultats que nous avons obtenus, en insistant sur ceux qui nous ont paru compléter ou préciser les observations de Thyresson.

Nous avons examiné l'influence du thallium, d'une part sur le système complexe *acide succinique-succinodéshydrogénase-cytochromoxydase-cytochrome* et, d'autre part, sur la seule *succinodéshydrogénase*.

A. — SYSTÈME COMPLET. — Nous avons préparé la succinodéshydrogénase à partir du muscle cardiaque de Bœuf selon la technique de Keilin et Hartree (111), ce qui fournit une préparation renfermant également de la cytochromoxydase et divers autres enzymes.

Voici la technique utilisée pour étudier l'influence du thallium sur l'activité de cette préparation enzymatique :

Dans chaque fiole manométrique sont introduites successivement :

- 0,4 ml de solution tampon phosphate sodique 0,1 M de pH 7,4.
- 0,2 ml de solution M/2 de succinate de sodium.
- 0,4 ml de solution de cytochrome selon Keilin et Hartree.
- de la solution de succinodéshydrogénase en quantité variable suivant l'activité de la préparation diastasique (en général 0,5 à 0,6 ml) pour avoir une consommation d'oxygène en 20 minutes voisine de 200 mm³ à pH 7,4 et à 37°.

On ajoute ensuite le volume voulu de solution aqueuse du sel de thallium expérimenté et on complète à 2 ml avec de l'eau bidistillée.

On attend 15 minutes pour réaliser l'équilibre thermique (T. 37°), on ajuste au zéro les manomètres garnis de liquide de Brodie et on effectue ensuite les mesures au bout de 10, 20, 30 et 40 minutes.

Résultats.

Nous avons expérimenté avec divers sels de thallium : sulfate, nitrate, acétate, qui ont fourni des résultats sensiblement superposables. Dans les conditions de nos expériences, un effet inhibiteur ne s'est manifesté que pour des concentrations supérieures à 0,001 M. Le tableau n° 12 rassemble les pourcentages d'inhibition obtenus pour des concentrations en thallium allant de 0,002 M à 0,005 M, les chiffres donnés correspondant à la moyenne de plusieurs séries d'expériences.

Tableau n° 12

CONCENTRATION EN THALLIUM	POURCENTAGE D'INHIBITION
0,002 M	17
0,004 M	22
0,006 M	33
0,008 M	36
0,01 M	40
0,02 M	48
0,04 M	52
0,05 M	65

La courbe n° 50 traduit ces résultats qui confirment dans l'ensemble ceux obtenus par Thyresson (234) et par Flesch et Goldstone (98) en expérimentant respectivement avec du sulfate et de l'acétate de thallium.

Les essais de neutralisation des effets du thallium par les activateurs classiques de la succinodéshydrogénase, c'est-à-dire les substances à groupements -SH, le glutathion par exemple, n'ont entraîné la réactivation que pour des doses relativement considérables.

Nous avons également expérimenté le B.A.L. et le thiomalate disodique. Aux concentrations en thallium utilisées, le B.A.L. précipite le métal sans provoquer de réactivation; le thiomalate disodique, expérimenté aux doses de 0,008 M et 0,01 M, exerce par lui-même un effet inhibiteur sur l'enzyme.

B. — SUCCINODÉSHYDROGÉNASE. — La question se posait de savoir si l'inhibition constatée se produisait au niveau de la succinodéshydrogénase ou du système du cytochrome. Nous avons, avec la même préparation de succino-déshydrogénase,

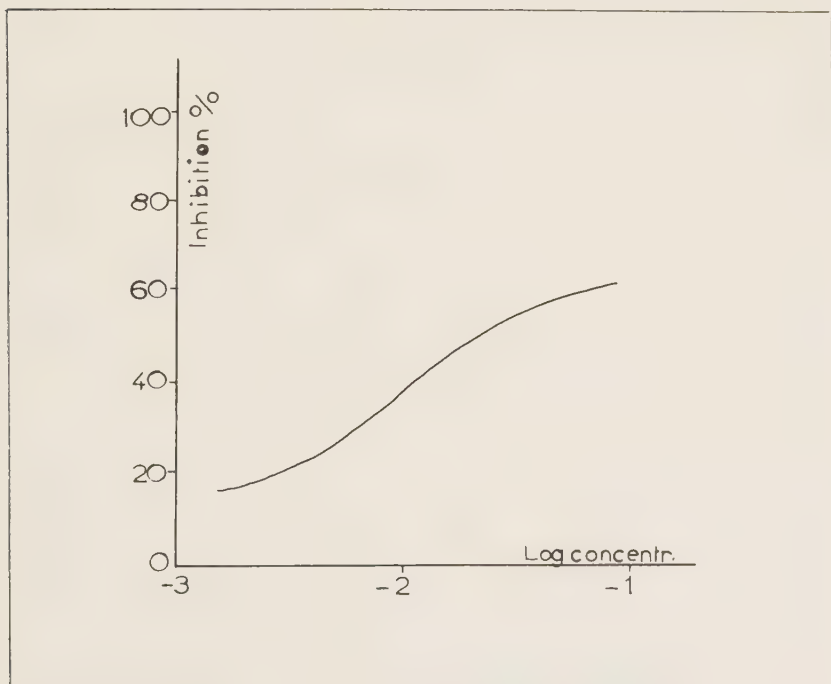


FIGURE 50

Courbe exprimant l'inhibition du système complexe acide succinique-succino-déshydrogénase-cytochrome, en fonction de la concentration en thallium.

suivi la réduction du bleu de méthylène selon la méthode de Thunberg, en l'absence ou en présence de thallium à diverses concentrations. Nous n'avons observé aucune diminution de la vitesse de formation du leuco-bleu pour la concentration 0,005 M et, pour la concentration 0,01 M, la diminution a été d'environ 25 p. 100.

En résumé, nos résultats montrent que le thallium, contrairement aux autres métaux lourds et en particulier le mercure, le cadmium et le plomb (cf. Barron et Kalnitsky) (18), n'exerce d'effet inhibiteur, aussi bien sur le système complet d'oxydation de l'acide succinique que sur la succinodéshydrogénase seule, qu'à des concentrations relativement considérables. L'action inhibitrice du métal sur la respiration des cellules de levure in vitro doit donc résulter d'un blocage de la chaîne des oxydations cellulaires à un autre niveau. D'après Thyresson, le thallium serait également sans influence notable sur la cozymase et la diaphorase.

II. — Influence du thallium sur la déshydrogénation des acides gras supérieurs.

Nous avons recherché l'inhibition par le thallium du système enzymatique complexe responsable de la désaturation des acides gras supérieurs (double liaison introduite en 9 : 10). Ce système comprend la deshydrogénase proprement dite, la phosphorylase dont l'action préliminaire est indispensable pour le départ de deux hydrogènes de l'acide gras en position 9 : 10, et la xanthinoxydase qui doit fournir, semble-t-il, l'énergie nécessaire à cette phosphorylation (M^{re} Jacob) (132); on suit la désaturation de l'acide palmitique par la méthode de Thunberg à l'aide du bleu de méthylène.

La composition des tubes est la suivante :

1 ml de système enzymatique complet, préparé selon la méthode de Champougny (63), à partir du foie de Rat dans le tampon phosphaté Sørensen de pH 8; 1 ml de palmitate de sodium M/100; 0,8 ml de tampon phosphaté contenant 40 µg d'adénosine (cophosphorylase) et 40 µg de vitamine PP (codésaturase); 0,2 ml de bleu de méthylène M/2000. Le sulfate de thallium est dissous dans la solution de coenzyme.

On mesure classiquement le temps de décoloration à 37° du bleu de méthylène selon Thunberg.

Voici, à titre d'exemple, les résultats obtenus dans une de nos séries d'expériences :

Témoins décoloration en 3'

En présence de thallium :

0,000015 M	»	» 3'05
0,00004 M	»	» 3'
0,000066 M	»	» 3'
0,00066 M	»	» 3'
0,0015 M	»	» 5'56
0,0026 M	»	» 7'35

Il faut donc atteindre une concentration en thallium de 0,0015 M pour avoir une inhibition nette de la désaturation; avec une concentration de 0,0026 M, l'activité est la moitié de l'activité normale. Il est intéressant de voir que les concentrations donnant une réduction de l'activité de 50 p. 100 sont 0,02 M pour le système complet d'oxydation de l'acide succinique et 0,0026 M pour le système de désaturation des acides gras supérieurs, c'est-à-dire des concentrations relativement voisines.

III. — Influence du thallium sur l'activité des phosphatases.

D'après différents auteurs, et en particulier Urabe (244), Rominger et coll. (203), Buschke et coll. (40) et Karnofsky et coll. (137 bis), l'ossification serait perturbée chez les animaux soumis à l'intoxication chronique par le thallium. Or, les phosphatases jouent, comme on sait, un rôle prépondérant dans les phénomènes biochimiques qui président à la formation du tissu osseux. Comme, d'autre part, elles participent aux processus physiologiques les plus divers, depuis le métabolisme intermédiaire des glucides jusqu'à la régulation rénale de l'équilibre acide-base, il nous a paru intéressant d'étudier les effets du thallium sur leur activité, d'autant que, sauf l'indication très brève de Helferich et Stetter (121) de l'action inhibitrice exercée par le chlorure thallique Cl_2TI sur la phosphatase de pomme de terre, nous n'avons relevé aucune donnée dans la bibliographie.

Nous avons expérimenté sur un représentant de chacun des deux grands types de phosphatases animales :

La phosphatase alcaline du rein de Bœuf (type I), pH optimum 8,6 — 9,4.

La phosphatase acide de la prostate humaine (type II), pH optimum : 5,2 — 5,8.

Nous avons utilisé des préparations purifiées de ces enzymes préparés selon les méthodes suivantes :

a) La phosphatase rénale, selon les indications de Roche et ses collaborateurs (200), par une autolyse de 48 heures des reins de Bœuf broyés en présence d'un mélange d'eau 65 vol., d'acétone 25 vol., d'acétate d'éthyle 5 vol. et de toluène 5 vol. L'auto-

lysats est, après filtration, précipité par l'acétone à la concentration de 60 p. 100 dans le milieu. Le précipité est ensuite desséché dans le vide sulfurique. Dans chaque essai avec la phosphatase rénale, nous avons employé 5 ml d'une solution à 0,1 p. 100 de cette préparation.

b) La phosphatase prostatique, par autolyse de 24 heures de prostate humaine fraîchement extirpée dans 10 vol. de solution isotonique de chlorure de sodium. Après filtration, l'autolysat est fractionné par le sulfate d'ammonium à 0°; la fraction précipitant entre les concentrations de 33,3 à 66,6 p. 100 de sulfate d'ammonium est recueillie et dissoute dans l'eau distillée, puis soumise à la dialyse jusqu'à élimination du sulfate d'ammonium. Le liquide dialysé est finalement dilué de façon que 1 ml corresponde à 0,001 g de résidu sec. Dans chaque essai avec la phosphatase prostatique, nous avons employé 1 ml de cette préparation.

Protocole expérimental

Comme substrat, nous avons employé le β glycérophosphate disodique pur en utilisant 5 ml d'une solution 0,10 M dans les essais avec la phosphatase alcaline et, dans ceux avec la phosphatase acide, 20 ml d'une solution 0,04 M, amenée à pH 5,2 à l'aide d'acide acétique 2 N.

Le milieu était tamponné par 10 ml d'une solution aqueuse 0,10 M de diéthylbarbiturate de sodium (pH 8,6) dans les essais avec la phosphatase alcaline et par 5 ml d'un tampon à base d'acide acétique-acétate de sodium N⁻ (pH 5,2) dans ceux avec la phosphatase acide.

Le thallium a été ajouté sous forme de sulfate thalleux à des concentrations variant entre 0,0001 M à 0,01 M.

Le volume total du liquide réactionnel était, dans tous les cas, de 50 ml, la température de 37° et la durée d'hydrolyse de 1 heure pour la phosphatase prostatique et de 24 heures pour la phosphatase rénale.

A la fin de l'hydrolyse, après défécation des matières protéiques par chauffage de 30 minutes au bain-marie bouillant avec 20 ml de mixture magnésienne (formule Treadwell) et 10 ml d'un mélange à volumes égaux de solution d'acétate d'ammonium à 10 p. 100 et d'acide acétique cristallisable, le phosphore libéré du substrat a été dosé par la méthode de Copaux, selon le protocole recommandé par J. Courtois (70).

RÉSULTATS OBTENUS

1. *Phosphatase acide.* — Même avec des concentrations en thallium aussi élevées que 0,1 M, nous n'avons observé aucune action inhibitrice.

2. *Phosphatase alcaline.* — Les résultats obtenus en présence de thallium, auxquels nous avons joint ceux d'essais en présence de magnésium, activateur classique de la phosphatase alcaline, sont rassemblés dans le tableau n° 13.

Tableau n° 13

<i>Effecteur</i>	<i>Concentration en thallium</i>	<i>Phosphore libéré en mg</i>	<i>Activité relative (pourcentage d'activité résiduelle)</i>
Néant	0	2,7	100
SO ₄ Tl ₂	0,0001 M	2,1	105,2
SO ₄ Tl ₂	0,001 M	4,4	65,8
SO ₄ Tl ₂	0,01 M	4,3	50
SO ₄ Mg 7 OH ₂			
à la concentration de 0,001 M ..	0	10,5	300
à la concentration de 0,001 M ..	0,01 M	12,4	252,6

On voit que l'inhibition de la phosphatase alcaline par le thallium n'apparaît qu'à une concentration relativement élevée et l'on ne saurait, par suite, y voir qu'un effet non spécifique comparable à celui exercé aux mêmes concentrations par d'autres métaux lourds.

Nous nous sommes néanmoins demandé s'il n'était pas possible d'empêcher l'action du thallium sur l'enzyme en ajoutant au milieu réactionnel des composés susceptibles de le fixer. Nous avons expérimenté dans ce but la cystéine, l'hyposulfite de sodium, le B.A.L. et le thiomalate disodique, à des concentrations isomolaires à celles du thallium.

Le tableau n° 14 condense les résultats obtenus.

L'hyposulfite de sodium et la cystéine n'exercent aucun effet antagoniste, bien que cette dernière manifeste par elle-même une légère action favorisante comme l'avaient déjà signalé Abul Fadl et King (2). Le B.A.L., aux concentrations utilisées, amène la précipitation du composé jaune que nous avons décrit (p. 13), qui, entraînant la protéine enzymatique, empêche la réaction diastasique. Il exerce par lui-même un effet inhibiteur. Il en est de même, à un degré encore plus marqué, du thiomalate disodique; en présence de thallium, les effets inhibiteurs de chacun des deux composés et aussi du métal sont moins accen-

tués, par suite sans doute de la formation de combinaisons inactives.

En résumé, le thallium apparaît dépourvu d'influence sur les phosphatases acides et n'exerce qu'à partir d'une concentration relativement élevée (0,001 M) un effet inhibiteur sur l'activité des phosphatases alcalines. Cet effet n'est pas supprimé par la cystéine.

Tableau n° 14

Effecteur	Concentration moléculaire en effecteur dans le milieu	Phosphore libéré en mg	Activité relative
Néant	—	3,9	100
Cystéine	0,001	4,4	111,5
Cystéine	0,001 M	2,6	66,6 (2)
+ SO ₄ Tl ₂	0,001 M		
SO ₄ Mg 7 OH ₂	0,001 M	12,7	322,8 (2)
+ Cystéine	0,001 M		
+ SO ₄ Tl ₂	0,001 M		
SO ₄ Mg 7 OH ₂	0,001 M		
S ₂ O ₃ Na ₂ 5 OH ₂	0,001 M	12	302,8
S ₂ O ₃ Na ₂ 5 OH ₂	0,001 M	3,9	100
+ SO ₄ Tl ₂	0,001 M	2,5	64,1
S ₂ O ₃ Na ₂ 5 OH ₂	0,001 M		
+ SO ₄ Tl ₂	0,001 M	11,8	300
+ SO ₄ Mg 7 OH ₂	0,001 M		
SO ₄ Tl ₂	0,01 M	2	50
B.A.L.	0,02 M	2,6	66,6
B.A.L.	0,02 M	0	0 (1)
+ SO ₄ Tl ₂	0,01 M		
Thiomalate de Na	0,01 M	1,6	41,7
Thiomalate de Na	0,01 M	3	77,7 (2)
+ SO ₄ Tl ₂	0,01 M		

(1) Précipité jaune très abondant redissous en milieu acide.

(2) Précipité blanc formé pendant la réaction.

IV. — Influence du thallium sur l'activité des systèmes cholinestérasiques.

La cholinestérase, découverte en 1926 par Loewi et Nauratil, est, comme on sait, le ferment qui hydrolyse l'acétylcholine en choline et acide acétique. Elle joue par suite un rôle prépondérant dans les processus de médiation cholinergique en empêchant l'accumulation du médiateur parasymphatique. L'importance de l'acétylcholine dépasse d'ailleurs le cadre du système nerveux autonome et il est admis actuellement qu'elle intervient dans le fonctionnement du système nerveux central ainsi que dans la contraction musculaire (Loewi, Dale, Feldberg, Kibjakoff, Nachmansohn). Pour toutes ces raisons, nous avons accordé une attention toute spéciale à l'étude des effets du thallium sur cet enzyme.

Mais on sait, depuis les travaux de Mendel et Rudney (157), qu'il existe au moins deux enzymes capables d'hydrolyser l'acétylcholine : une *cholinestérase vraie*, présente dans les globules rouges, le muscle et le tissu nerveux, qui, rigoureusement spécifique, n'hydrolyse que les esters de la choline — et une *cholinestérase non spécifique*, présente dans le sérum et certains organes (pancréas), qui peut manifester son action hydrolytique en même temps sur des esters non choliniques et pour laquelle les auteurs ont proposé la dénomination de « *pseudo-cholinestérase* ». C'est la raison pour laquelle nous avons effectué nos essais sur la cholinestérase du sérum de cheval et sur celle du cerveau de mouton.

A. — ACTION DES SELS DE THALLIUM SUR LES CHOLINESTÉRASES

Protocole expérimental.

L'activité cholinestérasique est déterminée par la méthode manométrique de Warburg suivant les modalités techniques que nous avons antérieurement décrites (243), en application du principe suivant :

Après addition d'un volume donné de solution aqueuse de chlorure d'acétylcholine, on mesure l'acide acétique libéré par hydrolyse enzymatique de cette dernière, d'après le dégagement de gaz carbonique produit par action sur la solution aqueuse de bicarbonate de sodium à 0,25 p. 100 qui constitue le véhicule de la suspension*.

(1) On n'utilise pas comme véhicule de la suspension une solution de bicarbonate dans du liquide de Ringer, car les chlorures contenus dans ce dernier précipitent le thallium pour les concentrations supérieures à 0,01 M.

Dans la cuve manométrique, on introduit successivement : la préparation enzymatique, soit 2 ml de sérum de Cheval dilué à 1/40 dans la solution bicarbonatée, ou 2ml de suspension de broyat de cortex cérébral de Mouton à 1/40 dans la même solution; puis 0,5 ml de solution dont on veut rechercher le pouvoir inhibiteur, convenablement diluée de façon à obtenir finalement une gamme de concentrations échelonnées de 0,01 M à 0,004 M.

Dans la partie latérale de la cuve, on mesure 0,4 ml d'une solution de chlorure d'acétylcholine à 5 p. 100 dans le liquide bicarbonaté (la quantité de chlorure apportée par cette solution n'est pas suffisante pour précipiter le thallium). Le mélange est effectué après équilibre de température et on lit les variations de pression produites en fonction du temps, de 5 minutes en 5 minutes. La comparaison est effectuée avec un manomètre relié à une fiole contenant la même préparation enzymatique, mais dans laquelle la solution à étudier est remplacée par 0,5 ml de liquide bicarbonaté. De plus, une autre fiole, ne contenant que ce liquide et la solution acétylcholinique, sert de thermo-baromètre et permet en même temps de tenir compte du très faible dégagement dû à l'hydrolyse spontanée de l'acétylcholine.

Ces deux témoins sont faits à chaque série de mesure.

Résultats obtenus.

Nous les avons rassemblés dans le tableau ci-dessous :

Tableau n° 15

I. — Action sur la cholinestérase du sérum de Cheval (« Pseudocholinestérase »)

Sels utilisés.	Valeurs de l'inhibition observée en présence de concentrations en thallium métal de :				
	0,1 M	0,04 M	0,02 M	0,01 M	0,004 M
Acétate thalleux	56 p. 100	40 p. 100	24 p. 100	7 p. 100	
Nitrate thalleux		50 p. 100	35 p. 100	13 p. 100	5 p. 100
Sulfate thalleux		60 p. 100	40 p. 100	15 p. 100	5 p. 100

II. — Action sur la cholinestérase du cerveau de Mouton (« Cholinestérase vraie »)

Sels utilisés.	Valeurs de l'inhibition observée en présence de concentrations en thallium métal de :			
	0,1 M	0,04 M	0,02 M	0,01 M
Acétate thalleux ...	23 p. 100	15 p. 100	5 p. 100	0
Nitrate thalleux ...		15 p. 100	9 p. 100	0
Sulfate thalleux ...		14 p. 100	8 p. 100	0

La lecture de ce tableau met en évidence les faits suivants :

1° En présence de concentrations relativement élevées de thallium, on observe une inhibition de l'activité des systèmes cholinestérasiques.

2° Cet effet est nettement plus marqué sur la « pseudocholinestérase » sérique (concentration limite : 0,004 M dans le cas du nitrate de thallium) que sur la cholinestérase cérébrale (concentration limite : 0,02 M).

B. — ETUDE DE L'EFFET DE QUELQUES COMPOSÉS SULFHYDRYLÉS NATURELS ET SYNTHÉTIQUES SUR L'INHIBITION DE LA CHOLINESTÉRASE PAR LES SELS DE THALLIUM.

Nous avons expérimenté la cystéine, le glutathion, le B.A.L. et le thiomalate disodique.

Protocole expérimental.

Nous avons opéré sur le sérum de Cheval dilué à 1/20 dans la solution bicarbonatée et, comme sel de thallium, nous nous sommes borné à utiliser le sulfate. Chaque expérience a comporté plusieurs témoins; nous avons mesuré simultanément l'hydrolyse de l'acétylcholine sous l'action du sérum seul, du sérum additionné de sulfate de thallium et du sérum additionné du dérivé sulfhydrylé expérimenté avec ou sans thallium; nous avons, en outre, mesuré l'hydrolyse spontanée de l'acétylcholine comme il a été dit précédemment.

Les solutions de dérivés sulfhydrylés étaient préparées extemporanément immédiatement après chaque détermination et soigneusement neutralisées.

Résultats obtenus.

Ils sont rassemblés dans le tableau n° 16. Ceux obtenus avec le B.A.L. ne sont pas mentionnés car, en présence de sérum, il

se dégage spontanément du gaz, d'où une perturbation des mesures.

L'analyse du tableau montre qu'en présence de cystéine, de glutathion et de thiomalate disodique, l'effet inhibiteur du thallium sur la cholinestérase sérique apparaît nettement diminué malgré un léger effet inhibiteur propre de ces substances. Toutefois, ces composés ne paraissent pas capables de protéger complètement l'enzyme contre les effets inhibiteurs du métal.

Pour tenter de préciser le mécanisme de cette action protectrice des dérivés sulfhydrylés, nous avons effectué des essais d'inactivation de la cholinestérase sérique par l'ésérine. A la concentration $M 10^{-7}$, cet alcaloïde détermine, au bout de 20 minutes, une inhibition de 45 p. 100. Elle n'est pas modifiée en présence de glutathion à la concentration 0,01 M. Cette observation suggère que le tripeptide soufré protège l'enzyme en se combinant au thallium.

Tableau n° 16

	Concentrations en thallium	Concentrations en dérivé sulfhydrylé	Pourcentage d'inhibition observée
Cystéine	0,02 M	0	43
	0	0,01 M	7
	0	0,001 M	0
	0,02 M	0,01 M	29
	0,02 M	0,001 M	20
Glutathion	0,02 M	0	42
	0	0,02 M	8
	0	0,01 M	5
	0,02 M	0,02 M	22
	0,02 M	0,01 M	18
Thiomalate disodique.	0,02 M	0	42
	0	0,02 M	13
	0	0,01 M	4
	0	0,001 M	0
	0,02 M	0,02 M	20
	0,02 M	0,01 M	21
	0,02 M	0,001 M	33

En résumé, le thallium inhibe l'hydrolyse enzymatique de l'acétylcholine; *in vitro*, cette inhibition, contre laquelle les

dérivés sulfhydrylés ne protègent que partiellement, ne se manifeste que pour des concentrations élevées, nettement supérieures à celles qui, *in vivo*, suffisent pour obtenir des effets parasympathomimétiques, comme nous le montrerons plus loin. Néanmoins, cette inhibition est susceptible d'expliquer partiellement ces effets.

CONCLUSIONS

Les conclusions suivantes se dégagent des recherches que nous avons effectuées relativement à l'influence du thallium sur l'activité de certains systèmes enzymatiques fondamentaux.

a) Le thallium n'exerce une influence vraiment nette sur l'activité du système enzymatique d'oxydation de l'acide succinique (système complet; succinodéshydrogénase) qu'à des concentrations relativement très élevées, de l'ordre de 0,01 M. Il en est sensiblement de même pour le système enzymatique présidant à la déshydrogénation des acides gras supérieurs. L'action inhibitrice du métal sur la respiration *in vitro* des homogénats d'organes animaux et surtout des cellules de levure doit donc résulter d'un blocage des oxydo-réductions cellulaires à un autre niveau.

b) A partir d'une concentration 0,001 M, le thallium inhibe l'activité des phosphatases alcalines. Il est sans effet sur les phosphatases acides, même à la concentration 0,1 M.

c) A partir d'une concentration 0,004 M, le thallium inhibe la pseudo-cholinestérase sérique, la cholinestérase cérébrale étant moins sensible. Cette action inhibitrice sur les cholinestérases, malgré les concentrations élevées nécessaires à sa manifestation, n'est pas sans intérêt du point de vue des effets du thallium sur le système nerveux autonome.

Etant donnés les taux du thallium que nous avons trouvés dans les organes d'animaux soumis à son administration *, étant

* A cet égard, il convient toutefois de bien souligner que nous nous sommes borné à déterminer la concentration du thallium dans tel ou tel tissu considéré *in toto*, sans rechercher l'éventualité d'une accumulation sélective à tel ou tel niveau des structures cellulaires, accumulation qui pourrait conditionner la réalisation de concentrations très supérieures à celles que révèle l'analyse des organes entiers. Cette remarque, sur laquelle nous reviendrons dans la présentation de nos conclusions générales concernant les effets biochimiques du thallium (cf. p. 230), est d'autant plus importante à prendre en considération que les divers organites intra-cellulaires (noyau, mitochondries, microsomes...) peuvent être le support d'activités biochimiques très différentes. A cet égard, l'établissement de méthodes permettant la séparation convenable de ces organites, par exemple celle de Chauveau (C.R. Ac. Sc., 1952; 235; 902-904), faisant appel à la centrifugation différentielle à basse température dans une solution de saccharose 2,2 M., présente un grand intérêt et nous proposons de l'appliquer à l'étude de la localisation intra-cellulaire du thallium.

données par ailleurs les concentrations relativement élevées nécessaires pour faire apparaître ces inhibitions (0,001 M à 0,01 M), il est très douteux que les actions constatées *in vivo* puissent s'expliquer simplement par des actions directes sur des systèmes enzymatiques périphériques. On est ainsi conduit à invoquer une action indirecte s'exerçant par le système nerveux.

CINQUIÈME PARTIE

RECHERCHES SUR L'ACTION PHARMACODYNAMIQUE DES SELS DE THALLIUM

On ne trouve dans la bibliographie que de très rares indications au sujet de l'action pharmacodynamique des sels de thallium. Celle qui a retenu tout particulièrement notre attention est l'affirmation de Dixon (82), d'après laquelle le thallium exercerait une remarquable action excitante vis-à-vis du système nerveux sympathique. L'auteur anglais note, sans autre précision, que, chez le Chat ou le Lapin soumis à une faible dose de thallium, le seuil d'intensité du courant faradique à appliquer au sympathique cervical pour provoquer la mydriase, le hérissément du poil et la vasoconstriction est très nettement abaissé. De nombreux auteurs, Buschke en particulier, ayant rapporté à une telle action sur le système sympathique certains effets biologiques du thallium, et spécialement les effets alopéciant, il nous a paru intéressant d'étudier les effets du métal sur le système nerveux autonome en examinant, chez le Chien, les modifications cardiovasculaires provoquées par l'administration d'un sel de thallium. Parallèlement, nous avons recherché si les effets sur ce même système de substances à action pharmacodynamique bien connue, telles que l'adrénaline ou l'acétylcholine, étaient modifiés sous l'influence du thallium. Nos observations nous ont conduit à expérimenter sur des organes isolés (cœur, intestin, utérus et muscle strié) et à rechercher les effets du thallium sur l'oxydation de l'adrénaline.

CHAPITRE PREMIER

ÉTUDE DES EFFETS DU THALLIUM SUR LE SYSTÈME CARDIO-VASCULAIRE ET SUR LA SÉCRÉTION SALIVAIRE

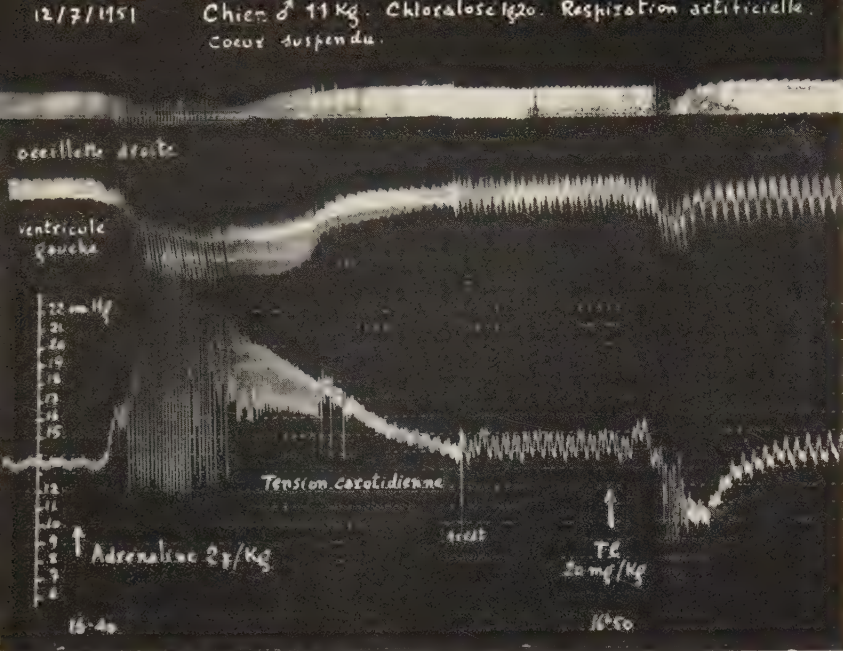
Nous décrirons quelques-unes des expériences réalisées sur le Chien.

ESSAI n° 1 (Tracés n°s 1, 2 et 3)

Chez un Chien mâle de 11 kg, anesthésié avec 1 g 20 de chloralose et soumis à la respiration artificielle, nous avons étudié le fonctionnement cardiaque en utilisant la technique du cœur suspendu et en suivant les variations de la pression carotidienne. Après avoir testé la sensibilité de l'animal à l'adrénaline (2 μ g par kg), nous injectons par voie intraveineuse 20 mg de thallium par kg sous forme de sulfate.

Nous observons une action muscarinique se traduisant par une inhibition cardiaque, avec bradycardie, dilatation des cavités et hypotension (tracé n° 1). 15 minutes après l'injection de thallium, nous injectons à nouveau 2 μ g d'adrénaline; nous notons une diminution de l'hypertension et aussi de la bradycardie réflexe provoquée par cette hormone avant l'administration du thallium (tracé n° 2). Nous pratiquons alors la bivagotomie au niveau du cou et, 15 minutes après, nous injectons à nouveau 20 mg de thallium/kg. Nous observons une disparition de la bradycardie avec action inotrope positive sur l'oreillette et inotrope négative sur le ventricule, cependant qu'apparaît une hypertension peu prolongée (tracé n° 2).

Pour bloquer la totalité du système parasympathique, nous injectons à l'animal 50 μ g d'atropine par kg, sous forme de sulfate en solution aqueuse. Puis, au bout de trente-cinq minutes, nous injectons 20 mg de thallium par kg. A nouveau, nous ob-

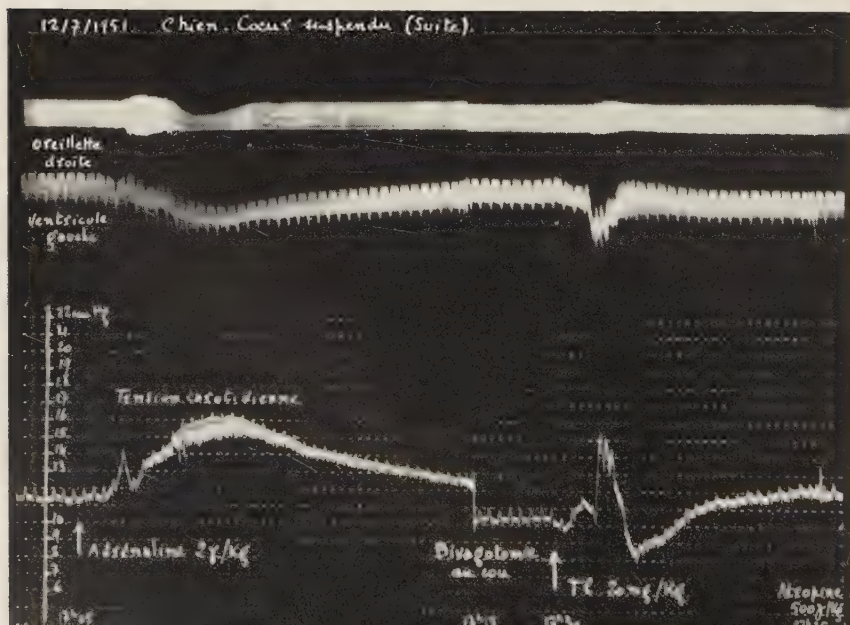


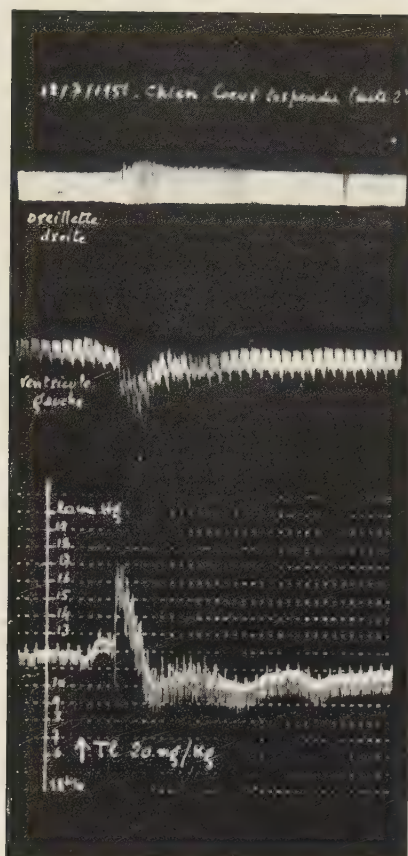
TRACÉ N° 1

Action du thallium sur le système cardio-vasculaire : Effet muscarinique se traduisant par une inhibition cardiaque, de la bradycardie avec dilatation des cavités et de l'hypotension.

TRACÉ N° 2

Action du thallium sur le système cardio-vasculaire : Diminution de l'hypertension et de la bradycardie réflexe provoquée par l'adrénaline.





TRACÉ N° 3

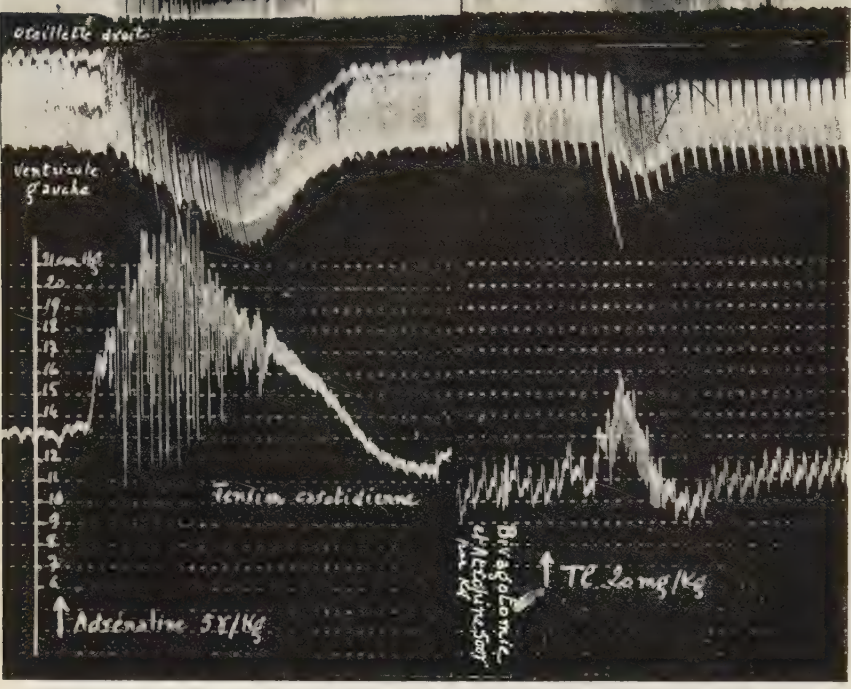
Action du thallium sur le système cardio-vasculaire : Après blocage du parasympathique par l'atropine, action hypertensive fugace contemporaine d'une inhibition cardiaque.

servons une hypertension accompagnée d'une dilatation ventriculaire suivie d'hypotension, la bradycardie initiale étant très diminuée (tracé n° 3).

Ainsi, le thallium exerce une action hypertensive fugace après blocage du parasympathique. Puisque cette action hypertensive est encore contemporaine d'une inhibition cardiaque, elle ne peut provenir que d'une vasoconstriction due, soit à une adrénalino-sécrétion, soit à une action vaso-constrictrice propre du thallium.

Pour répondre à cette question, nous avons expérimenté sur un second Chien.

Chloralose 1g,20 - Respiration artificielle.

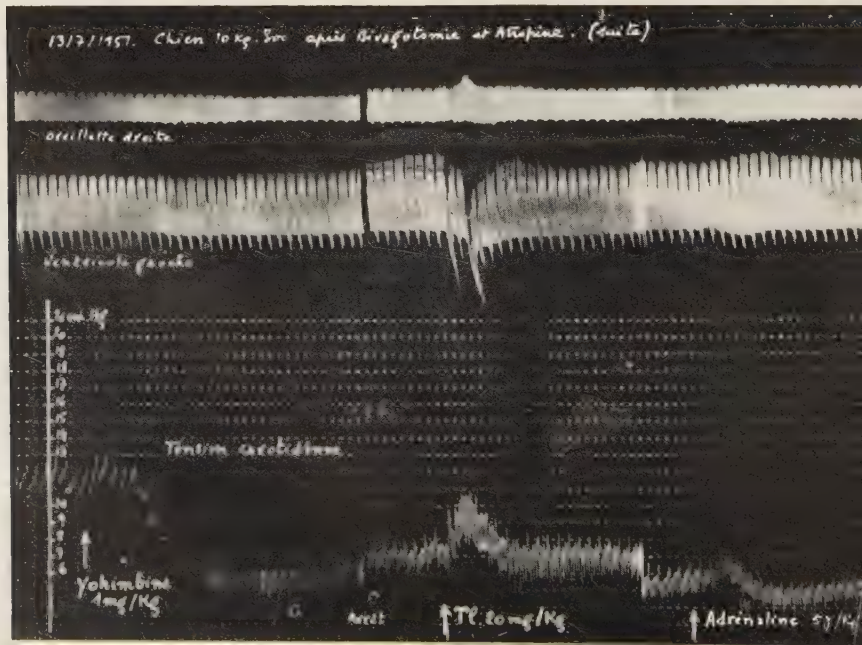


TRACÉ N° 4

Action du thallium sur le système cardio-vasculaire : Effet hypertensif fugace après blocage du para-sympathique par bivagotomie et atropinisation.

TRACÉ N° 5

Action du thallium sur le système cardio-vasculaire : Après action de l'yohimbine, l'effet hypertensif du thallium persiste.



ESSAI n° 2 (Tracés n°s 4 et 5)

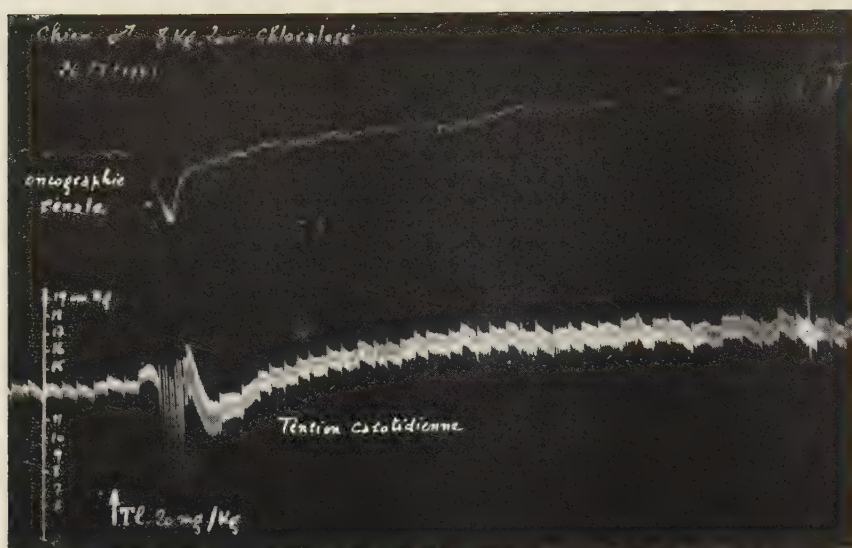
Chien mâle de 10,300 kg, anesthésié par 1 g 20 de chloralose et soumis à la respiration artificielle. Après avoir testé la sensibilité à l'adrénaline (5 µg/kg) et à l'acétylcholine (10 µg/kg), nous injectons 20 mg de thallium par kg comme précédemment. Nous observons une inhibition cardiaque avec hypotension. Nous injectons ensuite 10 µg par kg d'acétylcholine; nous ne notons aucune modification de l'action de cette dernière. En revanche, comme dans le premier essai, l'hypertension que détermine l'injection de 5 µg d'adrénaline par kg est nettement moins forte qu'en l'absence de thallium. Nous pratiquons alors la bivagotomie. L'injection de 20 mg de thallium par kg provoque, comme dans le premier essai, une phase d'hypertension. Nous atropinisons alors l'animal (500 µg/kg) et injectons à nouveau 20 mg par kg de thallium. Nous retrouvons l'action hypertensive fugace (tracé n° 4). Nous injectons ensuite successivement 1 mg par kg d'yohimbine, puis 20 mg de thallium par kg. Nous retrouvons encore l'effet hypertensif du thallium, peut-être un peu atténué (tracé n° 5). Ce dernier ne résulte donc pas d'une adrénalino-sécrétion, puisque l'yohimbine inverse les effets de l'adrénaline sur la pression artérielle, comme on le vérifie d'ailleurs en injectant à l'animal 5 µg par kg d'adrénaline.

En présence de ces constations, on pouvait supposer que l'effet hypertensif du thallium résultait d'une action vasoconstrictrice s'exerçant sur un territoire déterminé. C'est la raison pour laquelle nous avons effectué une oncographie rénale.

ESSAI n° 3 (Tracés n°s 6 et 7)

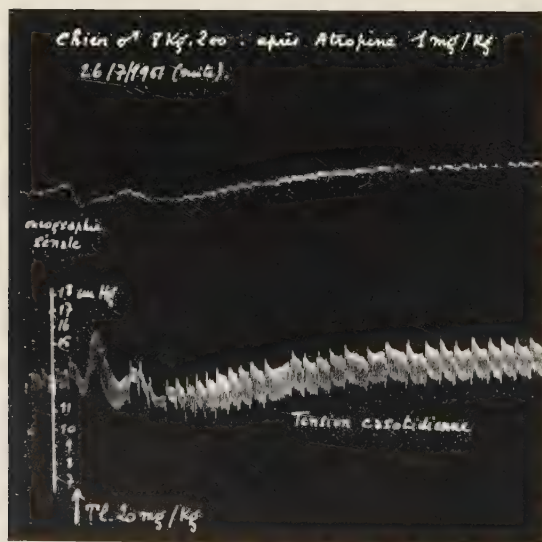
Chien mâle pesant 8,200 kg, anesthésié au chloralose. Nous injectons à l'animal 20 mg de thallium par kg. Nous observons une bradycardie avec hypotension primaire suivie d'une hypertension durable. Au niveau du rein, nous notons, sitôt après l'injection, une vasoconstriction active, puis une vasodilatation lente et prolongée (tracé n° 6).

Nous bloquons alors le système parasymphatique en injectant à l'animal 1 mg par kg d'atropine. Puis nous injectons 20 mg de thallium par kg. Nous ne retrouvons plus alors la bradycardie observée avant atropine, ce qui confirme l'action parasymphatomimétique du thallium; nous notons une légère augmentation de la pression carotidienne et, au niveau du rein, la vasoconstriction primitive est moins prononcée qu'avant l'ac-



TRACÉ N° 6

Action du thallium sur le système cardio-vasculaire : Au niveau du rein, vasoconstriction active suivie d'une vasodilatation lente et prolongée.



TRACÉ N° 7

Action du thallium sur le système cardio-vasculaire : Après blocage du système para-sympathique par atropinisation, au niveau du rein la vasoconstriction primitive est moins prononcée qu'avant l'action de l'atropine, mais la vasodilatation subséquente est d'une intensité comparable.

tion de l'atropine, mais la vasodilatation subséquente est d'une intensité comparable (tracé n° 7). Donc, après blocage du parasymphatique, on observe sous l'action du thallium les mêmes phénomènes qu'avant, sauf, bien entendu, l'hypotension et la bradycardie d'origine vagale. Ainsi, le thallium exerce deux actions : une action primaire vasoconstrictive active et une action secondaire vasodilatatrice passive; la première rendant compte de l'hypertension observée après blocage du parasymphatique et la seconde accompagnant l'hypotension secondaire et l'hypertension subséquente.

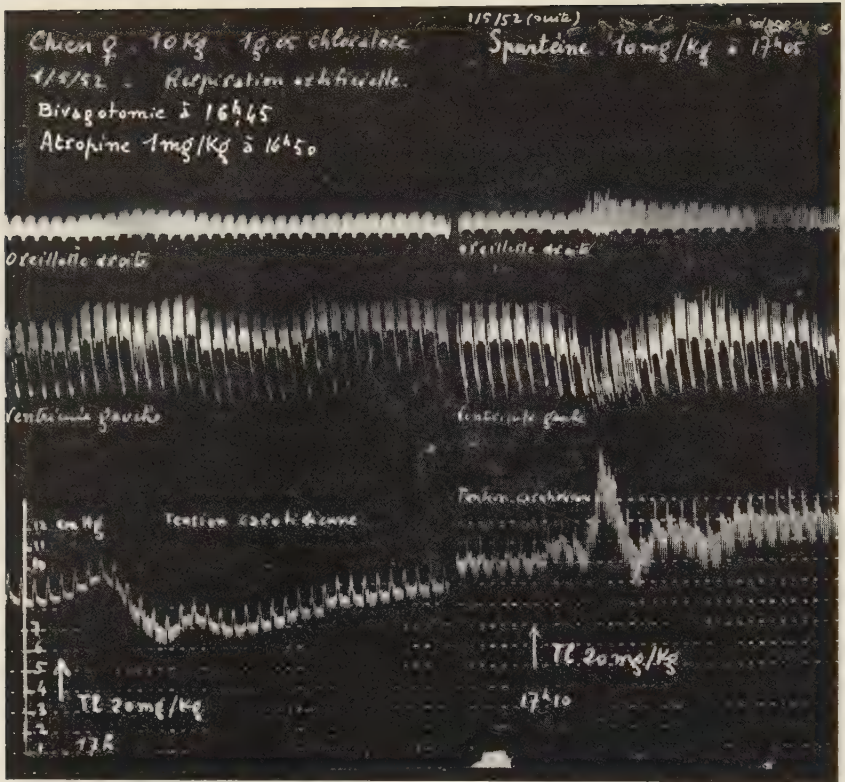
ESSAI n° 4 (Tracé n° 8)

Les effets tensionnels que nous observons peuvent résulter d'une action du thallium au niveau des ganglions sympathiques et parasymphatiques. Pour le vérifier, il suffit de faire agir le métal avant et après le blocage des ganglions avec une substance comme la spartéine ou la nicotine.

L'essai n° 4 a été effectué dans ce but :

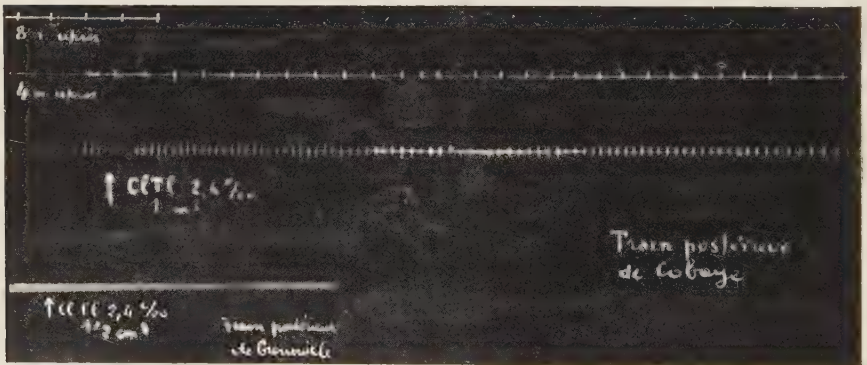
Chienne pesant 10 kg, anesthésiée au chloralose, soumise à la respiration artificielle technique du cœur suspendu. L'animal est bivagotomisé au niveau du cou et reçoit 1 mg par kg de sulfate d'atropine. L'injection de 20 mg/kg de thallium provoque les phénomènes observés précédemment, mais moins amples peut-être, en raison du fait que l'animal est assez hypotendu à la suite de l'intervention (P.A. = 9 cm de mercure). Nous lui injectons 10 mg/kg de sulfate de spartéine, puis nous répétons la même dose de thallium. L'hypertension primaire est alors très augmentée (tracé 8). Il en est de même après injection de 25 µg/kg de nicotine. Cette hypertension n'a donc pas pour origine une excitation au niveau des ganglions sympathiques, mais, comme elle est augmentée, elle résulte sans doute d'une action du thallium sur les terminaisons sympathiques, car la spartéine a le pouvoir d'augmenter les effets des substances qui présentent cette propriété. Cette constatation permettrait peut-être d'expliquer les effets de sensibilisation du sympathique cervical, signalés par Dixon, et aussi l'action antisudorale manifestée dans certaines conditions par les sels de thallium.

Pour voir si cet effet vasoconstricteur s'effectue à la périphérie en dehors du territoire splanchnique, nous avons examiné l'action du thallium sur le débit vasculaire de l'oreille isolée de Lapin et du train postérieur de Grenouille et de Cobaye. Si les essais effectués avec l'oreille de Lapin n'ont pas toujours été positifs, par contre l'injection de 0,5 ml et surtout de 1 ml



TRACÉ N° 8

Action du thallium sur le système cardio-vasculaire : Après blocage des ganglions sympathiques et para-sympathiques par la spartéine, hypertension primaire provoquée par le thallium est très augmentée.



TRACÉ N° 8 bis

Action du thallium sur le système cardio-vasculaire : Mise en évidence d'un effet vasoconstricteur au niveau du train postérieur chez la Grenouille et chez le Cohaye.

de solution aqueuse de chlorure thalleux à 2,40 g par litre dans le caoutchouc de la canule perfusante a toujours montré une action vasoconstrictrice nette sur le train postérieur de l'animal à sang froid ou à sang chaud (tracé n° 8 *bis*).

Influence du thallium sur la sécrétion salivaire.

Du point de vue des effets parasympathomimétiques, nous nous sommes demandé si la sialorrhée, que nous avons presque toujours observée dans la phase terminale des intoxications expérimentales, ne traduisait pas, comme la bradycardie et, pour une part, l'hypotension, une augmentation d'excitabilité du parasympathique. Pour répondre à cette question, nous avons effectué plusieurs séries d'expériences sur des Chiens auxquels étaient administrées, par voie intraveineuse et sous forme de sulfate, des doses de thallium variant entre 20 et 40 mg par kg et chez lesquels a été mesuré, une fois avant l'injection et ensuite plusieurs fois à quelques heures d'intervalle (3 h, 4 h 1/4, 4 h 3/4), le seuil d'excitation de la corde du tympan.

Les chiffres obtenus permettent de conclure que, au moins dans les premières heures qui suivent l'injection des sels de thallium, il n'y a pas de variation systématique dans un sens déterminé de l'excitabilité de la corde du tympan.

Cette observation s'accorde avec celles faites au cours de quelques essais que nous avons effectués chez le Lapin et qui nous ont montré que l'excitabilité électrique du bout cardiaque du parasympathique n'était pas modifiée sous l'influence du thallium.

CONCLUSIONS

On peut tirer des essais effectués, les conclusions suivantes :

1°) Le thallium provoque chez l'animal intact une inhibition cardiaque accompagnée d'hypotension, par effet parasympathomimétique que favorise peut-être son effet inhibiteur de la cholinestérase que nous avons signalé.

2°) Le thallium diminue les effets hypertensifs de l'adrénaline, action que peut expliquer, au moins partiellement, l'effet précédent.

3°) Après blocage du parasympathique, l'inhibition cardiaque persiste au moins sur le ventricule, cependant que l'hypotension est précédée d'une phase d'hypertension. Cette phase hypertensive ne peut avoir pour origine qu'un effet vasoconstricteur propre au thallium ou indirect par adrénalinosécrétion.

4°) L'action hypertensive du thallium, démasquée grâce au blocage du parasympathique, ne paraît pas résulter en totalité d'une adrénalinosécrétion, puisque la yohimbine la diminue sans la supprimer. Il faut toutefois se souvenir que la yohimbine n'inverse pas l'action de la nor-adrénaline qui est actuellement considérée comme l'hormone naturelle.

5°) Le thallium exerce dans le territoire rénal une action vaso-constrictrice primaire, suivie d'une action vaso-dilatatrice. Ces deux actions successives persistent après blocage du parasympathique. L'action vaso-constrictrice active dépend d'un effet direct sur le territoire splanchnique et rend compte, au moins pour une part, des effets tensionnels observés. La vasodilatation apparaît passive. Elle résulte de l'élévation finale de la tension artérielle et est peut-être facilitée par une action du thallium sur la fibre lisse des vaisseaux.

6°) L'hypertension ne résulte pas d'une excitation au niveau des ganglions sympathiques. En effet, elle persiste après injection de paralysants ganglionnaires tels que la spartéine ou la nicotine et est même augmentée. Comme la spartéine exalte les effets vasoconstricteurs s'exerçant au niveau des terminaisons sympathiques, on a là un nouvel argument expérimental en faveur d'une action excitante post-ganglionnaire du thallium dans le domaine sympathique. Son action excitante sur le parasympathique paraît au contraire s'effectuer avant les ganglions, car tout effet hypotenseur disparaît après vagotomie. Le thallium agirait donc à la périphérie du système nerveux sympathique et avant les ganglions parasympathiques.

7°) Aux doses utilisées et dans les conditions où nous nous sommes placé, le thallium n'a pas d'effet systématique sur l'excitabilité de la corde du tympan, bien que la sialorrhée observée avec les doses toxiques dénote, elle aussi, une excitation parasympathique.

Nous pouvons dire, en outre, que l'excitabilité électrique du bout cardiaque du parasympathique chez le Lapin ne paraît pas modifiée par le thallium.

En résumé, le thallium paraît exciter le parasympathique pré-ganglionnaire, car il présente une action hypotensive dispa-

raissant par vagotomie. Cette hypotension masque un effet excitant sur le sympathique qui est révélée, après blocage du parasympathique par l'atropine, par une hypertension. Comme cette dernière est contemporaine d'une vaso-constriction rénale active et qu'elle est exaltée par la spartéine, elle ne résulte pas d'une excitation ganglionnaire, mais paraît s'exercer au niveau des terminaisons sympathiques.

CHAPITRE II

ÉTUDE DES EFFETS DU THALLIUM « IN VITRO » SUR LES ORGANES ISOLÉS

La persistance des effets vasculaires du thallium après blocage du système parasympathique nous a amené à soupçonner une action directe sur les fibres lisses des vaisseaux. Pour vérifier cette façon de voir, nous avons étudié l'influence du thallium sur divers organes à fibres lisses ou striées privées de toute innervation extrinsèque.

I. — Expérimentation sur l'intestin isolé.

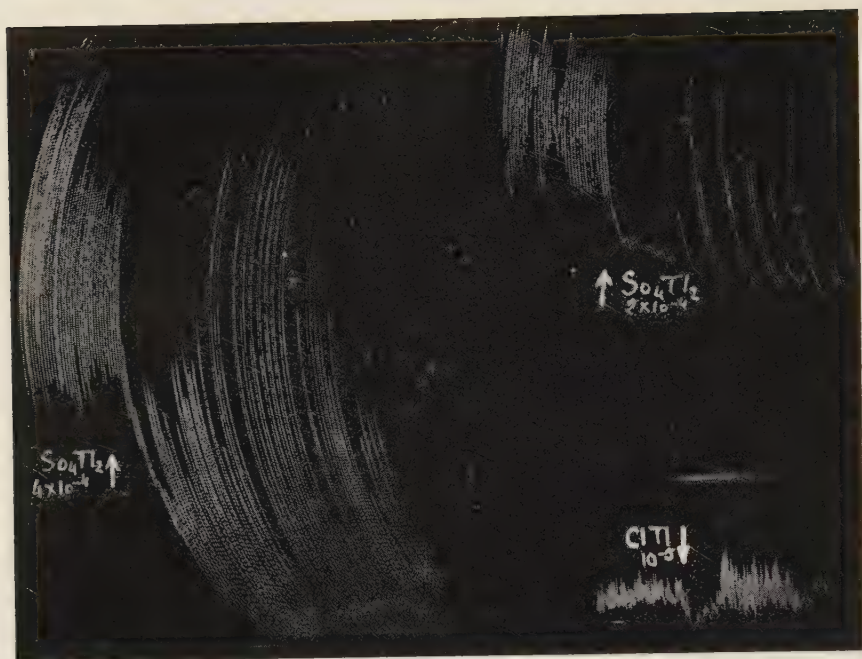
Nous avons expérimenté sur des organes provenant de trois espèces animales : Lapin, Rat, Cobaye. Dans le cas du Lapin et du Rat, nous avons prélevé la fraction duodénale et, dans le cas du Cobaye, le prélèvement a été effectué au niveau de l'iléon.

Nous avons utilisé la technique classique de Magnus d'étude sur le fragment d'intestin plongeant dans une cuve contenant 100 ml de liquide de Tyrode oxygéné et maintenu à 38°. Après chaque essai où intervenait le thallium, le fragment a été lavé plusieurs fois pendant une trentaine de minutes, de façon à bien éliminer le métal dont la fixation sur le tissu intestinal nous est apparue particulièrement tenace; au bout de deux ou trois essais, il est d'ailleurs absolument indispensable de changer le fragment utilisé.

1°) Effets du thallium seul

Nous avons ajouté à 100 ml de liquide de Tyrode 1 à 4 ml de solution à 10 g par litre de sulfate de thallium dans l'eau bi-distillée (solution sensiblement M/25 en thallium), ce qui réalise des concentrations absolues variant de 10^{-4} à 4×10^{-4} , soit en molarités thallium sensiblement de 0,0004 M à 0,0016 M.

On observe dans ces conditions, ainsi que le montrent les tracés n° 9 et 10 obtenus avec l'intestin isolé de Lapin, une



TRACÉS N°s 9, 10 ET 11

Action du thallium sur l'intestin isolé de Lapin ou de Rat : Mise en évidence d'une baisse du tonus, accompagnée d'un ralentissement et d'une augmentation d'amplitude des contractions.

chute marquée du tonus accompagnée d'un ralentissement et d'une augmentation d'amplitude des contractions, qui, de plus, deviennent irrégulières. Il faut bien souligner que l'abaissement du tonus provoqué par le thallium est beaucoup plus durable que celui causé par les inhibiteurs intestinaux du type adrénaline, ce qui traduit une affinité du métal pour le tissu expérimenté, conditionnant sa rétention prolongée.

Si l'on fait agir successivement de petites doses (0,5 ml de solution) de sulfate de thallium à 10 g p. 1 000, soit une concentration de 5×10^{-5} , la chute de tonus fait souvent défaut et est, en tout cas, toujours beaucoup moins marquée; en revanche, on note un ralentissement des contractions qui, de plus, sont irrégulières.

L'expérimentation sur le duodénum du Rat à l'aide du chlorure de thallium, a révélé une sensibilité plus grande. Nous avons pu observer, dans ces conditions, la baisse du tonus et l'augmentation de l'amplitude des contractions jusqu'à la concentration de 10^{-5} (tracé n° 11). Les contractions se rétablissent, mais elles sont ralenties.

2° Effets du thallium en présence de composés ayant une activité pharmacodynamique propre sur l'intestin

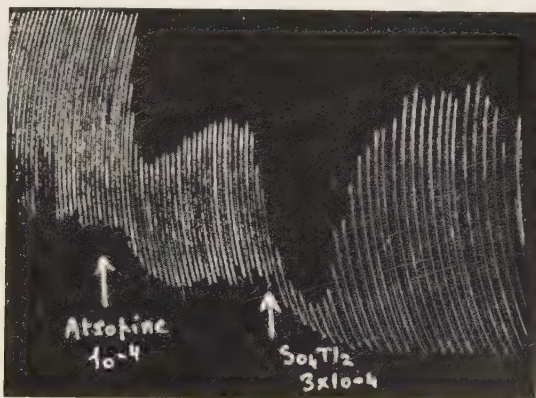
Nous avons expérimenté un ou plusieurs représentants dans chacun des grands groupes de composés actifs vis-à-vis du système nerveux autonome (parasymphomimétiques et parasympholytiques, symphomimétiques et sympholytiques) :

a) ACÉTYLCHOLINE.

Nous avons expérimenté ce composé en ajoutant au liquide du bain 1/2 ml de solution à la concentration de 10^{-7} . Comme dans le cas des effets sur la pression artérielle sur l'animal entier, nous n'avons noté aucune influence du thallium sur l'activité propre de l'acétylcholine. Inversement, cette dernière ne modifie pas sensiblement les effets du thallium.

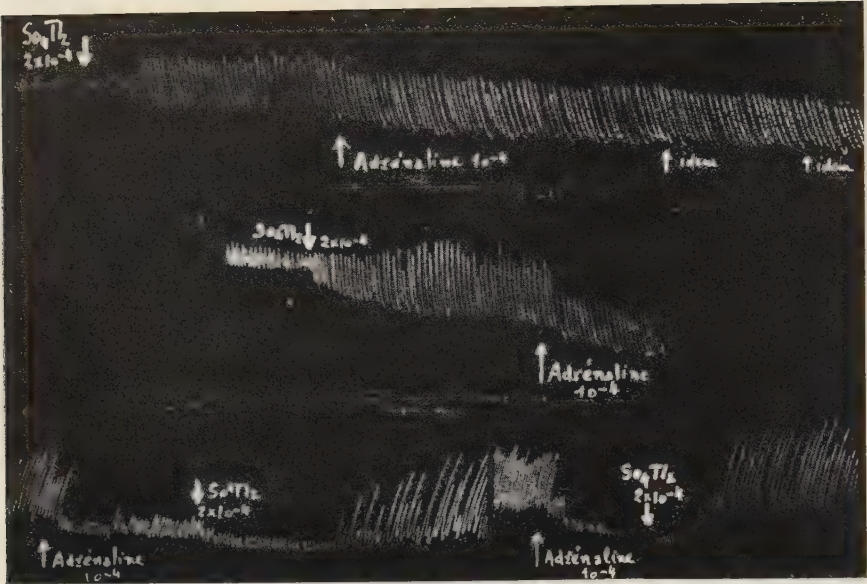
b) ATROPINE (tracé n° 12).

Si l'on fait agir le thallium (concentration : 3×10^{-4} en sulfate) après avoir soumis l'intestin aux effets de l'atropine, utilisée sous forme de sulfate, à la concentration finale de 10^{-4} , on note une chute de tonus avec inhibition pendant un temps très court, puis l'amplitude des mouvements s'accroît. Si l'on analyse le tracé n° 12, on voit que le thallium paraît, dans la seconde phase de son action, s'opposer à l'action spasmolytique de l'atropine. Cette constatation vient à l'appui d'une acti-



TRACÉ N° 12

Effet du thallium sur l'intestin isolé de Lapin soumis préalablement à l'action de l'atropine : Dans la seconde phase de son action, l'ion toxique paraît s'opposer à l'action spasmolytique de l'atropine.



N° 14

TRACÉS N°s 13 ET 14

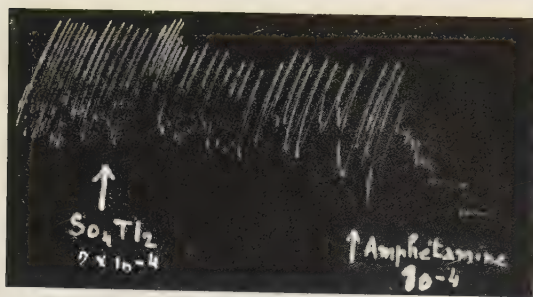
Action du thallium sur l'intestin isolé de Lapin : En présence de l'ion toxique, l'effet inhibiteur de l'adrénaline est diminué.

vité parasymphomimétique du thallium, déjà soulignée à propos de l'étude des variations de la pression artérielle *in vivo*.

c) ADRÉNALINE (tracés n°s 13 et 14).

Nous avons expérimenté cette hormone à la concentration de 10^{-4} . L'analyse des tracés montre que le thallium diminue l'action inhibitrice de l'adrénaline. Celle-ci, en effet, ne tarde pas à disparaître lorsque l'on fait agir ensuite le thallium (concentration en sulfate 2×10^{-4}) (tracé n° 14), et, par ailleurs, si elle est précédée de l'action de celui-ci, elle s'établit beaucoup moins nettement (tracé n° 13). Les mêmes constatations ont été faites en expérimentant avec du chlorure de thallium (à la concentration de 10^{-5}) sur le duodénum du Rat. Nous retrouvons donc ici, comme dans le cas de l'étude de la pression artérielle de l'animal entier, une action inhibitrice du thallium vis-à-vis des effets de l'adrénaline *.

* Il nous paraît intéressant de signaler à ce sujet que, d'après Koyanagi (146), chez le Lapin soumis à l'intoxication par le thallium, l'hyperglycémie provoquée par l'adrénaline est moins élevée que chez le Lapin normal.



TRACÉ N° 15

Action du thallium sur l'intestin isolé de Lapin : En présence de l'ion toxique, l'action de l'amphétamine n'est pas modifiée.

d) AMPHÉTAMINE OU PHÉNYL 1. AMINO 2. PROPANE (tracé n° 15).

Nous avons expérimenté le sulfate d'amphétamine racémique en solution aqueuse à 20 g par litre, dont nous avons ajouté 0,5 ml à 1 ml au liquide de Tyrode du bain, après action du thallium (à la concentration de 2×10^{-4}). Il est remarquable que, contrairement à ce que nous avons observé avec l'adrénaline, le thallium ne s'oppose pas à l'action de l'amphétamine. Peut-être y aurait-il là un moyen direct de différenciation des sympathomimétiques parfaits type adrénaline, de ceux dits imparfaits, type éphédrine.

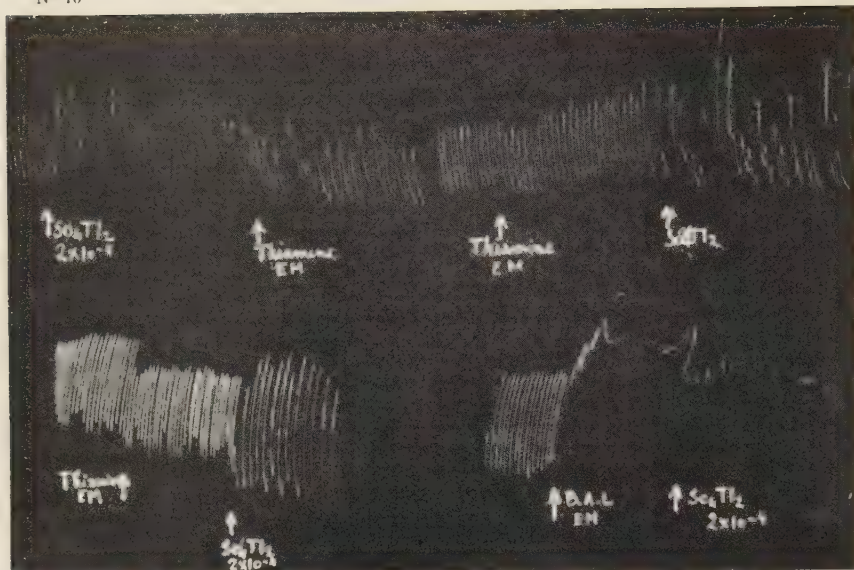
e) YOHIMBINE ET CORYNANTHINE.

Nous avons expérimenté ces sympatholytiques en ajoutant au bain 0,5 ml à 1 ml de solution aqueuse à 1 p. 100. En leur présence, l'action du thallium n'est pas modifiée et, inversement, l'influence préalable du thallium ne change aucunement leur activité. Ces observations démontrent que les effets du thallium sur l'intestin ne s'apparentent pas à ceux de l'adrénaline.

3° *Essais de neutralisation des effets du thallium
par diverses substances*

Nous avons expérimenté tout d'abord des composés d'origine biologique dont le blocage par le thallium nous paraissait, a priori, pouvoir être incriminé pour rendre compte des effets observés : cystéine (sous forme de chlorhydrate), méthionine, glutathion, acide ascorbique, acide pantothénique (sous forme de sel de sodium), amide nicotinique, thiamine (sous

N° 16



N° 17

TRACÉS N° 16 ET 17

Action du thallium sur l'intestin isolé de Lapin : Absence d'effet antagoniste de la thiamine (vitamine B₁).

Action du thallium sur l'intestin isolé de Lapin : Mise en évidence de l'action contracturante du dimercapto.2.3.propanol (B.A.L.).

forme de chlorhydrate). Tous ces composés ont été introduits dans le bain en quantités calculées, de manière à ce que leur concentration finale soit isomolaire à celle du thallium. Nous n'avons observé avec aucun d'eux de modifications sensibles des effets du métal. Nous donnons, à titre d'exemple, les tracés obtenus dans l'expérimentation en présence de thiamine (tracé n° 16).

Le résultat négatif obtenu avec le thiamine est à souligner, car on sait que cette vitamine renforce les effets de l'adrénaline. Nous avons donc là une nouvelle différence entre l'action de cette dernière et celle du thallium.

Au cours de ces essais, nous avons observé un effet dépressur propre à la cystéine (tracé n° 18), utilisée sous forme de chlorhydrate en solution aqueuse à 30 p. 1 000 (préalablement amené à pH : 7 par addition de soude N/100) dont nous avons ajouté au bain, 0,5 ml à 2,5 ml (concentrations : 0,00015 M à 0,00075 M, soit $1,5 \times 10^{-4}$ à $7,5 \times 10^{-4}$).

Il est intéressant de rapprocher nos constatations de celles de Granier-Doyeux, Sanabria et Holz (112), d'après lesquelles la cystéine, agissant à la concentration de 0,05 p. 100, produi-

rait une diminution rapide de l'amplitude et de la fréquence des contractions du cœur isolé et perfusé de Crapaud.

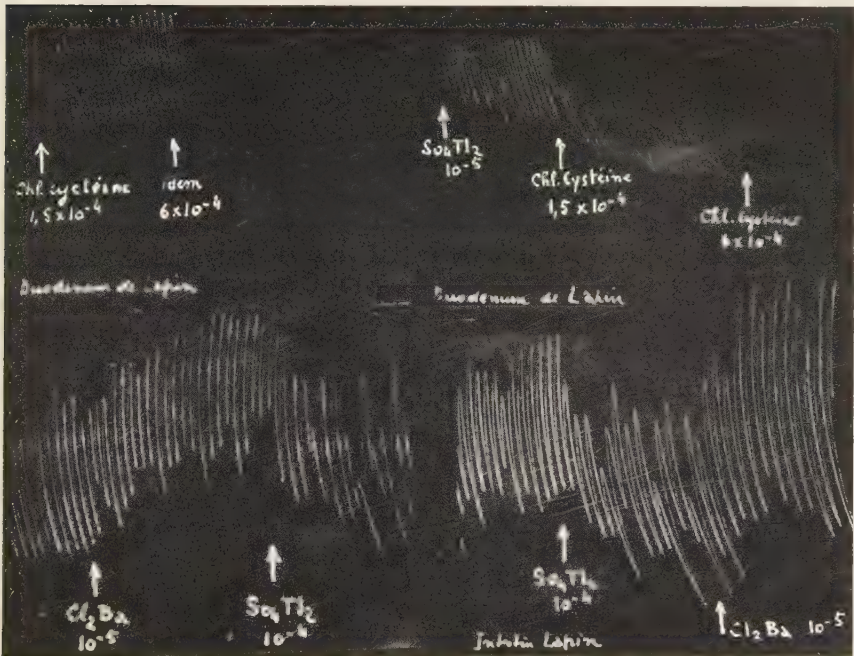
Nous avons expérimenté également des composés synthétiques qui nous paraissaient susceptibles de fixer le thallium et d'empêcher ainsi son action : hyposulfite de sodium ($S_2O_3Na_2 \cdot 5OH_2$) thiomalate disodique et surtout dimercapto 2,3. propanol ou B.A.L. Tous ont été introduits dans le liquide de Tyrode à une concentration isomolaire à celle du thallium, en ayant bien soin, surtout pour le B.A.L. et le thiomalate disodique, d'effectuer la solution extemporanément. Aucun effet protecteur n'a été noté. Dans le cas du B.A.L., on est gêné par l'action contracturante que manifeste ce composé vis-à-vis de l'organe (tracé n° 17).

Le thallium ayant un effet sur le tonus intestinal opposé à celui du baryum, nous avons également recherché si cet ion

Action du thallium sur l'intestin isolé de Lapin :

TRACÉ N° 18

Mise en évidence d'un effet dépresseur de la cystéine.



TRACÉ N° 19

Effet en sens opposé du baryum et du thallium sans manifestation d'antagonisme.

pouvait jouer le rôle d'antagoniste vis-à-vis du thallium. Mais, quel que soit l'ordre dans lequel on fasse agir successivement les deux toxiques (thallium sous forme de sulfate à la concentration de 10^{-4} ; baryum sous forme de chlorure à la concentration de 10^{-5}), on voit apparaître les effets qui les caractérisent respectivement (tracé n° 19).

Nous avons également examiné l'effet du calcium, ion alcalino-terreux physiologique jouant, comme on sait, un rôle dans l'excitabilité nerveuse et musculaire. Sur le duodénum de Lapin, l'action inhibitrice du thallium à la concentration de 10^{-4} n'est pas empêchée par une concentration isomoléculaire de calcium (sous forme de chlorure). De même, l'action inhibitrice de ce dernier n'est pas modifiée par le thallium.

*
**

En résumé, l'expérimentation que nous avons effectuée sur l'intestin isolé de Lapin et de Rat, et, dans quelques cas, sur celui du Cobaye, a permis de mettre en évidence les effets suivants du thallium aux concentrations expérimentées (0,0004 M à 0,0016 M).

- 1) Chute du tonus.
- 2) Ralentissement des contractions.
- 3) Augmentation de l'amplitude.

Si l'augmentation de l'amplitude paraît bien résulter d'une action parasympathomimétique, la chute du tonus doit, à la lumière de nos constatations, être rapportées à une action dépressive sur les fibres lisses de l'intestin. Ce serait ainsi, comme le baryum, un poison musculotrope, mais son action, au lieu d'être contracturante, serait, au contraire, spasmolytique.

II. — Expérimentation sur le cœur isolé.

a) CŒUR DE GRENOUILLE.

Le cœur a été perfusé selon la méthode de Straub, c'est-à-dire que le liquide nutritif circule dans le ventricule.

1°) *Effets du thallium seul.*

Nous avons utilisé le chlorure de thallium à la concentration de 5×10^{-4} (sensiblement 0,002 M en thallium). Nous avons observé une diminution de fréquence des contractions

cardiaques d'environ 35 p. 100, accompagnée d'une diminution d'amplitude d'environ 50 p. 100.

2°) *Effets du thallium en présence d'adrénaline.*

Nous avons expérimenté l'adrénaline à la concentration de 10^{-5} . Dans ces conditions, on observe une augmentation de la vitesse des contractions d'environ 15 p. 100 et une augmentation de leur amplitude d'environ 12,5 p. 100. En présence de chlorure de thallium à la concentration de 5×10^{-4} , l'effet accélérateur n'est pas sensiblement modifié, mais l'augmentation d'amplitude atteint environ 35 p. 100. A cette phase, fait suite une diminution à la fois de l'amplitude et du rythme que l'on peut expliquer, à la lumière des constatations que nous exposerons plus loin, par la fixation du thallium sur la fibre cardiaque.

b) CŒUR ISOLÉ DE LAPIN.

Le cœur est perfusé selon la méthode de Langendorff (151) dans laquelle, contrairement à ce que nous avons réalisé dans l'expérimentation sur le cœur de Grenouille, le liquide nutritif ne circule pas dans le ventricule, car, par suite de la circulation en sens inverse du trajet normal, le liquide de perfusion est arrêté par la fermeture des sigmoïdes et va irriguer le muscle cardiaque en passant par les artères coronaires pour retourner ensuite par la veine coronaire dans l'oreillette droite, d'où il est éliminé par la veine cave béante. Le débit des coronaires est enregistré selon la technique de Stephenson (225) à l'aide d'un appareil qu'on trouvera très bien décrit dans l'ouvrage de Burn (34).

Le liquide de perfusion est le liquide Tyrode, préparé en dissolvant :

Cl Na	8 g
ClK	0,20 g
Cl ₂ Ca sec	0,20 g
Cl ₂ Mg sec	0,01 g
PO ₄ Na ₂ H sec	0,05 g

dans 1.000 ml d'eau, bi-distillée dans un appareil en verre pour être *absolument exempte de cuivre*, et en ajoutant à la solution au moment de s'en servir :

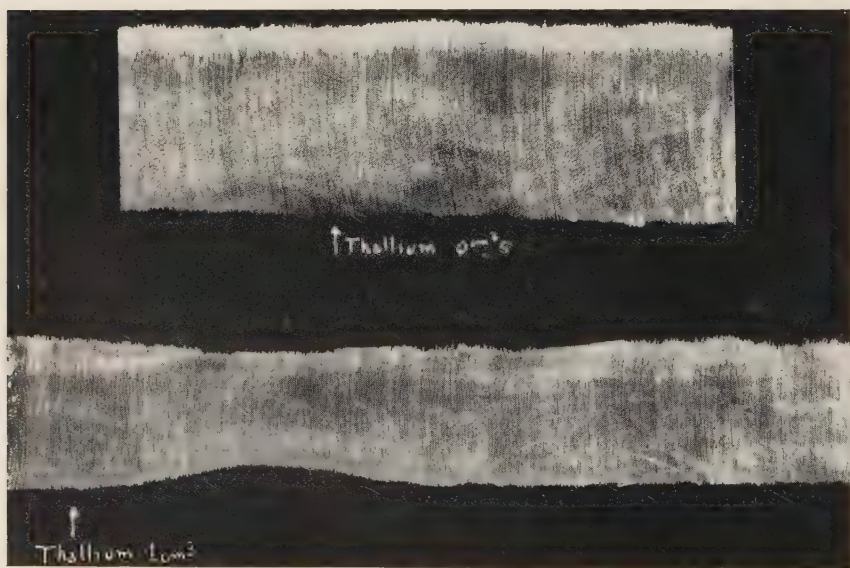
glucose	
bicarbonate de sodium	aa 1 g

L'absence de cuivre est capitale, car les moindres traces de ce métal perturbent le fonctionnement du cœur isolé.

1°) *Effets du thallium seul.*

Pour faire agir le thallium, nous injectons dans le tube de caoutchouc de la canule perfusante 0,5 à 4 ml de solution aqueuse de chlorure de thallium Cl Tl à 2,40 g par litre (soit 0,01 M). Pour les faibles doses (0,5 ml), nous observons (tracé n° 20) une légère excitation du cœur (actions chronotrope et inotrope positives). A doses plus fortes, nous notons au contraire (tracé n° 21) des actions chronotrope et inotrope négatives, c'est-à-dire que le thallium se révèle être un déprimeur cardiaque. Comme le cœur est privé d'innervation extrinsèque, on peut, comme dans le cas de l'intestin, conclure qu'il s'agit d'une action musculotrope traduisant une fixation du thallium sur la fibre myocardique. Pour vérifier ce dernier point, nous avons dosé le métal dans certains des cœurs perfusés, après les avoir au préalable soumis à un lavage prolongé (20 minutes) avec du liquide de Tyrode (volume utilisé : environ 250 ml). Nous avons toujours retrouvé une forte proportion du thallium introduit dans le liquide de perfusion. Dans un cas, cette proportion était de l'ordre de 20 p. 100 (environ 5.000 μ g retrouvés pour 25.000 μ g introduits); c'est dire que le thallium est fixé énergiquement par la fibre cardiaque. Il n'a pas d'action sur le débit des coronaires.

N° 20

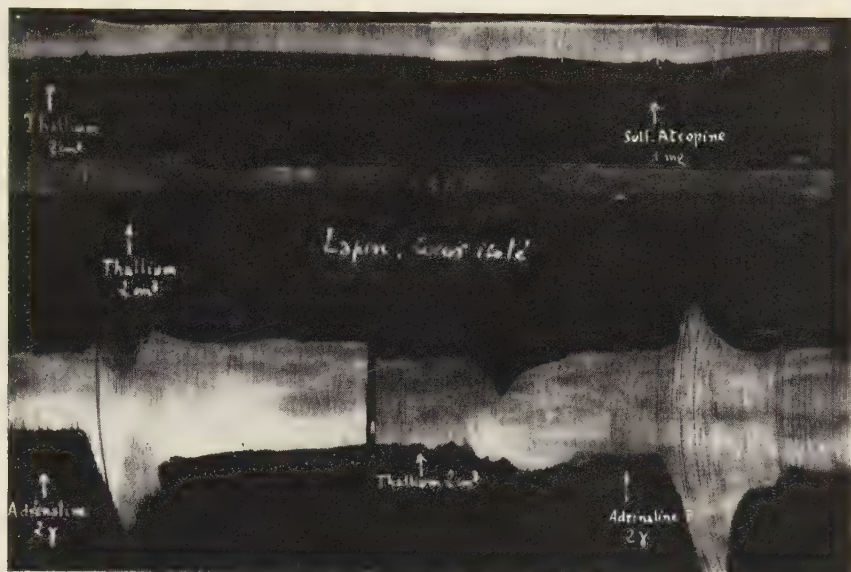


N° 21

TRACÉS N°s 20 ET 21

Action du thallium sur le cœur isolé de Lapin : A doses faibles, effets chronotrope et inotrope positifs; à doses plus fortes, effets inotrope et chronotrope négatifs traduisant une action dépressive cardiaque.

N° 22



N° 23

TRACÉS N°s 22 ET 23

Action du thallium sur le cœur isolé de Lapin : Mise en évidence d'une sensibilisation à l'adrénaline en présence de l'ion toxique.

2° Effets du thallium en présence de composés ayant une activité pharmacodynamique propre sur le cœur

a) ATROPINE. — L'injection dans la canule de 1 mg de sulfate d'atropine n'empêche pas l'action dépressive du thallium, (tracé n° 22); celle-ci ne résulte donc pas d'une action parasympathomimétique.

b) ADRÉNALINE. — Le tracé n° 23, pris comme exemple, montre que le thallium (2 ml de solution de chlorure de thallium à 2,40 g par litre) sensibilise le cœur isolé à l'action de l'adrénaline (2 µg). Nous avons retrouvé de façon constante cet effet de sensibilisation aux doses sus-indiquées; il s'oppose à l'inhibition des effets de l'adrénaline sur la pression artérielle de l'animal entier ou sur l'intestin isolé que nous avons signalée. Nous avons voulu voir s'il pouvait être mis en évidence pour la dose liminaire d'adrénaline. Nous avons déterminé expérimentalement cette dernière qui est sensiblement de 1/10^e de µg. Avec une telle dose seuil, le phénomène apparaît de façon moins constante.

Comme le thallium n'a pas d'action sympathomimétique cardiaque, l'origine de cette sensibilisation à l'adrénaline nous apparaît, pour le moment, inexplicable.

3° Essais de neutralisation des effets du thallium par diverses substances

Nous avons tout d'abord expérimenté les mêmes composés que dans le cas de l'intestin, en injectant dans la canule de l'appareil à perfusion, des volumes de leur solution aqueuse déterminés de façon à introduire des quantités correspondant en molarité à celles de thallium présent. Ni la thiamine (tracé n° 24), ni le chlorhydrate de cystéine, ni le glutathion, ni la méthionine, ni le pantothénate de sodium, ni l'acide ascorbique, ni l'hyposulfite de sodium n'ont manifesté d'activité aux doses que nous avons utilisées.

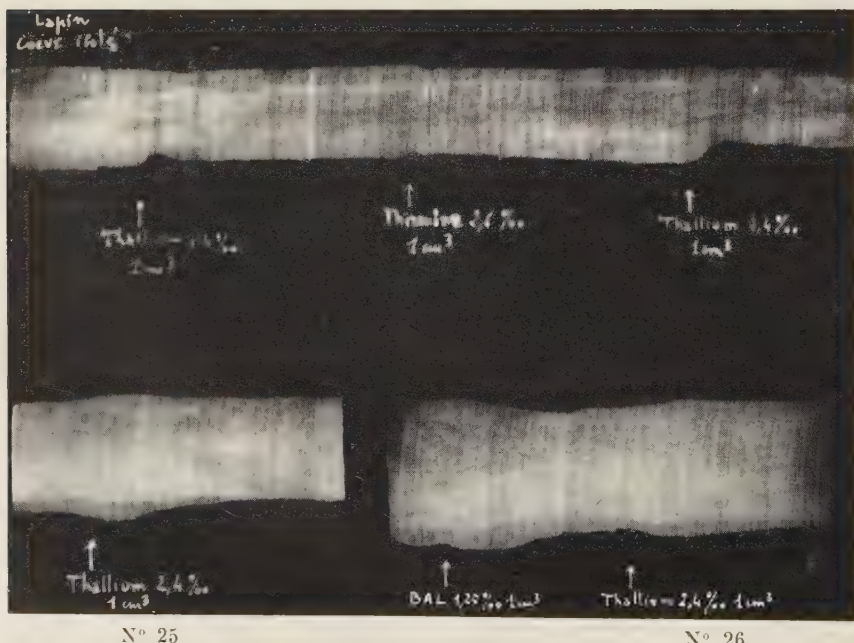
En revanche, si le cœur a été soumis au préalable à l'action du B.A.L. qui exerce d'ailleurs par lui-même un effet dépresseur (tracé n° 26), le thallium n'agit plus (tracés n°s 25 et 26). Le thiomalate disodique exerce également une légère action protectrice; il ne manifeste, contrairement au B.A.L., aucun effet dépresseur sur le cœur aux doses utilisées.

Action du thallium sur le cœur isolé de Lapin :

TRACÉ N° 24

Absence d'effet antagoniste de la thiamine (vitamine B₁).

N° 24

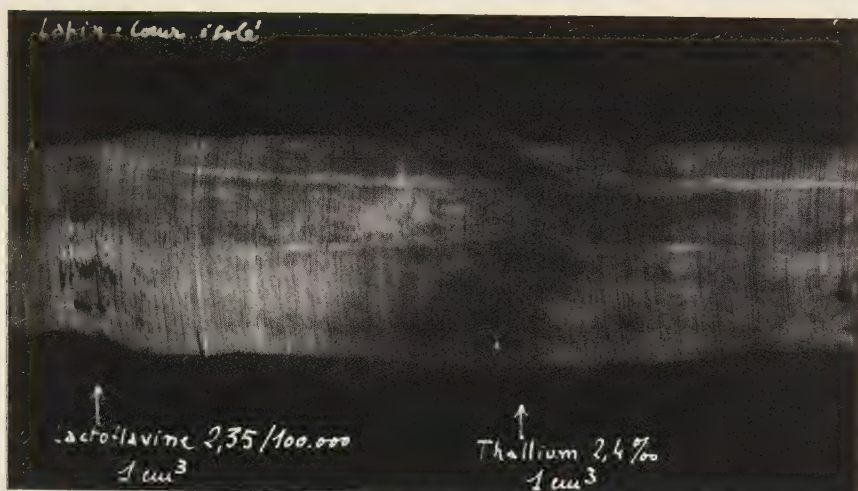


N° 25

N° 26

TRACÉS N°s 25 ET 26

En présence de dimercapto.2.3.propanol (B.A.L.), suppression de l'effet dépresseur du thallium.



TRACÉ N° 27

Action du thallium sur le cœur isolé de Lapin : Diminution de la dépression cardiaque provoquée par l'ion toxique sous l'influence de la riboflavine.

Nous avons également expérimenté l'action de la riboflavine en introduisant dans la canule de l'appareil à perfusion, 1 ml d'une solution aqueuse de la vitamine saturée à la température du laboratoire (environ 23,5 mg par litre). La dépression cardiaque produite par l'introduction ultérieure de 1 ml de solution aqueuse 2,4 g p. 1.000 de chlorure de thallium est alors diminuée (tracé n° 27).

Ce léger effet protecteur de la vitamine B₂, que nous avons retrouvé dans plusieurs séries d'expériences et qui est sans doute en relation avec son aptitude à fixer les ions métalliques (4), pose un problème biochimique que nous nous proposons d'étudier dans des recherches ultérieures.

*
**

En résumé, l'expérimentation que nous avons effectuée sur le cœur isolé (grenouille, lapin) nous a permis de mettre en évidence deux effets principaux du thallium, aux doses utilisées :

1°) Diminution à la fois de l'amplitude et du rythme des contractions.

Cette action cardio-dépressive, déjà entrevue par Buschke et Jacobson (42) sur le cœur isolé de Grenouille et présentée

par d'autres métaux lourds, en particulier le cadmium, l'argent et le cuivre (78), rapproche le thallium de son congénère alcalin le potassium et explique les phénomènes d'inhibition cardiaque signalés dans l'intoxication thallique expérimentale, entre autres, par Curci (75) et Koyanagi (145) chez la Grenouille et par Lutz (157) chez les Mammifères.

Elle rend compte également de l'arrêt du cœur en diastole à la suite de l'administration de doses mortelles. Elle n'est pas inhibée par l'atropine et ne résulte par conséquent pas d'un effet parasympathomimétique, mais d'une action dépressive sur la fibre myocardique elle-même.

2° Sensibilisation à l'action de l'adrénaline pour les doses supérieures à la dose seuil d'hormone, phénomène qui s'oppose à la diminution des effets de cette dernière, aussi bien chez l'animal entier que sur l'intestin isolé.

Nous avons démontré également la fixation très énergique du thallium sur le tissu cardiaque, ce qui explique les effets prolongés du métal. A propos des résultats obtenus dans nos essais de neutralisation des effets du thallium par divers composés, il nous paraît important de souligner l'absence d'effets protecteurs des composés à groupe sulfhydrylé d'origine biologique (cystéine, glutathion). En revanche, le dimercapto 2.3. propanol (B.A.L.) supprime l'effet du thallium, tout en exerçant un effet dépresseur propre aux doses utilisées. Les composés vitaminiques expérimentés n'ont manifesté, aux doses utilisées, aucun effet protecteur, sauf la riboflavine qui provoque une légère diminution des effets du thallium.

III. — Expérimentation sur l'utérus isolé

Nous avons opéré sur l'utérus de Cobaye adulte plongeant dans 100 ml de liquide de Tyrode auquel nous avons ajouté 2 ml de solution aqueuse de sulfate de thallium à 10 g par litre, réalisant ainsi une concentration de 0,0004 M. Nous avons observé un effet dépresseur net.

IV. — Expérimentation sur le muscle strié

Nos observations, aussi bien sur l'animal entier que sur les organes isolés, nous ayant conduit à admettre une action musculotrope du thallium, il nous a paru intéressant d'étudier comment cette action se traduisait vis-à-vis de l'excitabilité de la fibre musculaire striée et des paramètres de cette excitabilité : la rhéobase et la chronaxie. Dans la bibliographie, les

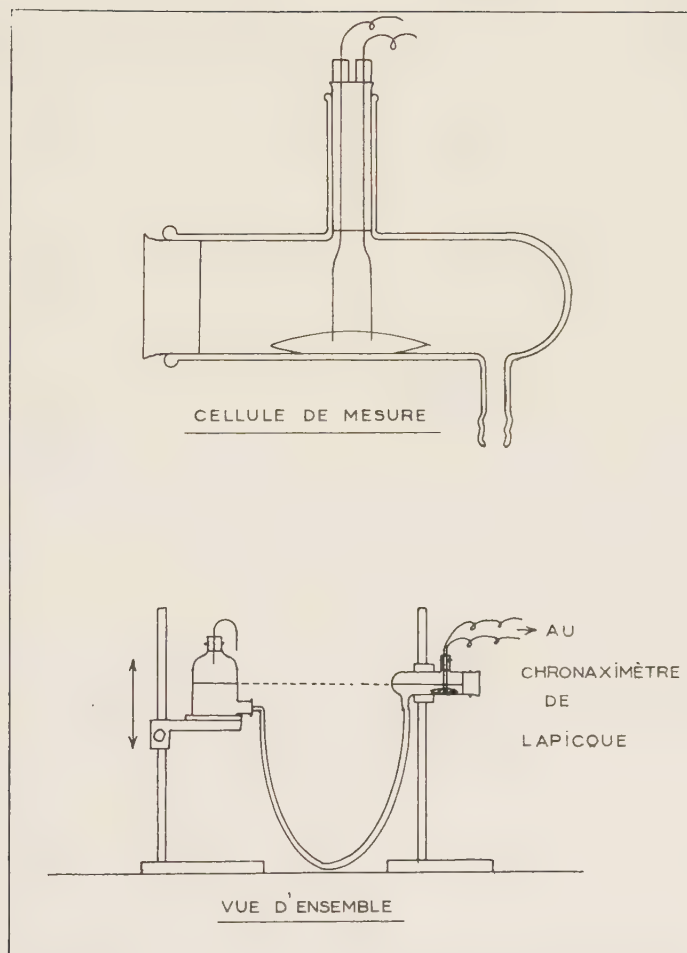


FIGURE 51

Appareillage pour l'étude des variations de la chronaxie du gastrocnémien isolé de la Grenouille sous l'influence du thallium.

seules indications relatives aux effets des sels de thallium sur le muscle strié que nous avons relevées sont celles que donne Bacq (11) dans une étude d'ensemble sur les substances produisant l'effet Lundsgaard. Bacq a constaté que l'acétate et le chlorure thalleux, agissant sur le *rectus abdominis* de Batracien pendant un temps prolongé, n'empêchaient pas les contractions provoquées par le chlorure de potassium à concentration convenable. Nous pouvons en déduire que le thallium ne s'oppose pas à l'action du potassium sur le muscle strié, mais le problème de l'action propre du thallium sur cet organe reste entier.

Personnellement, nous avons expérimenté sur le gastrocnémien isolé de Grenouille, « *Rana esculenta* ». Grâce au dispositif représenté ci-contre (figure n° 51), on peut, à volonté, par la simple manœuvre du flacon de réserve A, éloigner et réintroduire le liquide de Ringer dans lequel est conservé l'organe et ainsi procéder rapidement à des mesures successives. On réalise l'excitation par l'intermédiaire de deux électrodes impolarisables en fil d'argent chloruré, reliées au chronaximètre de Lapique, appareil permettant de mesurer les temps de passage du courant avec une bonne précision depuis le $1/10^{\circ}$ de seconde jusqu'au cent millième de seconde*.

Lorsque la constance des mesures de rhéobase et chronaxie montre que la préparation est stabilisée, on fait baigner le muscle dans une solution de chlorure de thallium dans du liquide de Ringer à la concentration 0,005 M (soit 1,20 g par litre), ce qui, à la température ordinaire, correspond sensiblement à la saturation (solubilité moindre que dans l'eau distillée, à cause du recul de solubilité dû à la présence de chlorures).

Soit v le voltage rhéobasique en volts, τ la chronaxie en millièmes de secondes, $\frac{1}{v^2 \tau}$ exprime les variations de l'excitabilité considérée comme l'inverse de l'énergie électrique nécessaire pour déclencher l'excitation ((153) et (193)).

Nous donnons, à titre d'exemples, les chiffres obtenus au cours d'une de nos expériences, en spécifiant bien que les résultats que nous avons obtenus ont toujours été dans le même sens.

* Le schéma de montage et les caractéristiques de cet appareil ayant été excellemment décrites par Quevauviller (192), nous avons jugé inutile de les reproduire.

Temps	Voltage rhéobasique en volts (v)	Chronaxie en millièmes de seconde (τ)	Coefficient d'excitabilité 1
			$\frac{1}{\sqrt{2} \tau}$
15 h. 10	0,60	0,50	5,5
15 h. 20	0,60	0,60	4,7
15 h. 30	0,64	0,50	4,9
15 h. 40	0,64	0,50	4,9
15 h. 45	Remplacement du Ringer par une solution M/200 de chlorure de thallium dans le même liquide.		
15 h. 55	0,78	0,92	1,8
16 h. 05	0,84	0,95	1,5
16 h. 15	0,92	1,0	1,2
16 h. 25	0,96	1,0	1,1
16 h. 35	0,92	1,15	1,0
16 h. 45	0,92	1,25	0,9
16 h. 55	0,98	1,45	0,7
17 h. 05	0,98	1,45	0,7
17 h. 15	0,98	1,50	0,7

La lecture de ce tableau et du graphique 51 bis qui en traduit les chiffres montre que, sous l'action du thallium à la concentration utilisé (0,005 M), il y a une augmentation du voltage rhéobasique et une élévation de la chronaxie. L'ensemble se traduit par une diminution (de plus de 80 p. 100 en 1 heure) de l'expression d'excitabilité conçue comme l'inverse de l'énergie nécessaire pour produire la stimulation. Des phénomènes de cette nature traduisent une action curarisante, correspondant, selon Lapique, à une diminution de l'aptitude à l'imbibition du protoplasme. Le thallium apparaît donc comme un gliosclérique qui tend par conséquent à inhiber les processus intimes du fonctionnement de la cellule musculaire. Nos constatations permettent ainsi de comprendre les effets dépresseurs exercés par le thallium sur les différents types de fibres musculaires que nous avons étudiés. La diminution d'excitabilité musculaire qu'elles mettent en évidence intervient, sans doute, à côté de lésions nerveuses éventuelles restant d'ailleurs à préciser, dans l'apparition des phénomènes de paralysie observés dans l'intoxication par le thallium.

En résumé, le thallium se révèle, aux doses que nous avons utilisées, comme un poison musculotrope augmentant la chronaxie et diminuant l'excitabilité de la fibre musculaire striée.

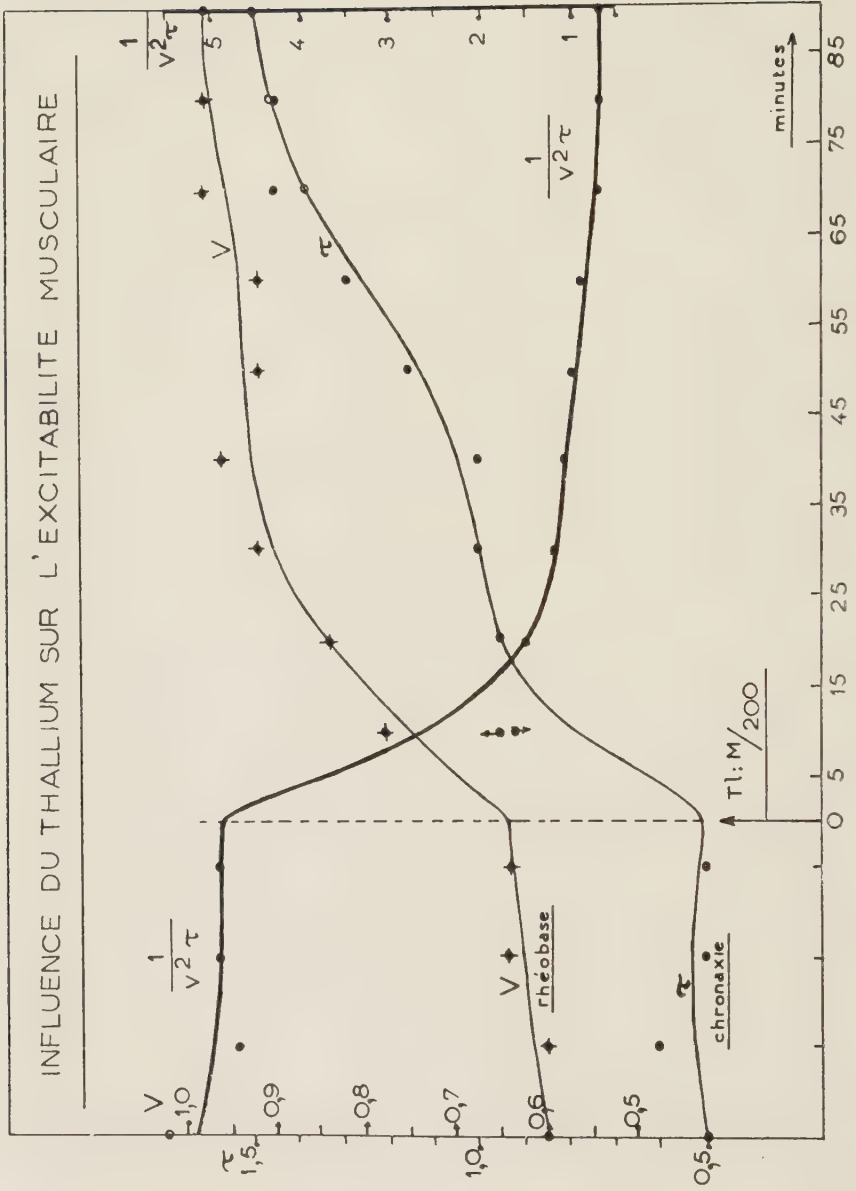


FIGURE 51 bis

Cette action est favorisée par l'accumulation du toxique à ce niveau.

CONCLUSIONS

Les essais sur les organes isolés mettent en évidence une action dépressive du thallium, aussi bien sur les fibres lisses de l'intestin et de l'utérus que sur le cœur et sur le muscle strié (augmentation de la chronaxie et diminution de l'excitabilité).

Le thallium apparaît ainsi comme un poison musculotrope à action, non pas contracturante comme celle du baryum, mais spasmodique.

CHAPITRE III

ÉTUDE DE L'INFLUENCE DU THALLIUM SUR LA DESTRUCTION OXYDATIVE DE L'ADRÉNALINE

Ayant constaté qu'en présence de thallium, aux concentrations expérimentées, les effets de l'adrénaline, aussi bien sur l'intestin isolé que sur le rythme et l'amplitude des contractions cardiaques et la pression artérielle de l'animal entier, étaient diminués, nous nous sommes demandé quels pouvaient être le ou les mécanismes d'une telle action. Nous avons pensé qu'elle pouvait être rapportée, pour une part, aux effets parasymphomimétiques du thallium que nous avons signalés à plusieurs reprises, mais, comme elle se maintient après blocage du parasymphomimétique, nous avons formulé l'hypothèse d'une action favorisante du thallium sur la destruction oxydative de l'adrénaline.

Il faut déjà citer à l'appui de cette hypothèse les constatations de Buschke et Peiser (50), d'après lesquelles les teneurs en adrénaline de la médullo-surrénale diminuent considérablement chez les animaux intoxiqués par le thallium.

Personnellement, nous avons tout d'abord étudié comparativement la cinétique d'oxydation de l'adrénaline dans du liquide de Tyrode, additionné ou non de sels de thallium; nous avons effectué ensuite une étude analogue, en opérant en présence de pulpe de tissu cardiaque.

I. — Etude de l'influence du thallium sur l'oxydation de l'adrénaline en solution dans du liquide de Tyrode.

a) Oxydation de l'adrénaline dans du liquide de Tyrode.

Dans des tubes à essai soigneusement lavés et rincés à deux reprises avec de l'eau bidistillée, sont introduits successivement : 20 ml de Tyrode, puis 0,02 ml d'une solution, extempo-

ranément préparée, d'adrénaline dans de l'acide chlorhydrique au $1/10^6$, à la concentration de 50 mg par ml (adrénaline ajoutée = 1 mg). Les tubes bouchés au coton sont portés aussitôt au bain-marie à 37° .

La coloration rose qui apparaît dans ces tubes et qui correspond à l'adrénaline oxydée (sous forme d'adrénochrome) est mesurée à l'électrophotomètre de Meunier, écran vert. Les lectures sont faites 15 min., 45 min., 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 et 9 heures après la mise au bain-marie.

Les courbes sont établies en prenant le chiffre moyen obtenu pour une série de tubes ayant séjourné au bain-marie pendant un même temps.

b) *Oxydation de l'adrénaline dans du liquide de Tyrode additionné de thallium.*

0,50 g de chlorure de thallium sont mis en solution dans un litre d'eau bidistillée et les constituants du Tyrode sont ensuite ajoutée.

On a finalement un liquide correspondant à la formule suivante :

Chlorure de thallium (ClTl)	0,50 g
Chlorure de sodium (ClNa)	8 g
Chlorure de potassium (ClK)	0,20 g
Chlorure de calcium sec (Cl_2Ca)	0,20 g
Chlorure de magnésium sec (Cl_2Mg)	0,01 g
Phosphate monosodique sec ($\text{PO}_4\text{H}_2\text{Na}$)	0,05 g
Glucose	0,50 g
Bicarbonate de sodium (CO_3HNa)	0,50 g
Eau bidistillée q.s.p.	1.000 ml

et renfermant par conséquent le chlorure de thallium à la concentration absolue de 5×10^{-4} , soit une concentration en thallium sensiblement 0,002 M; après y avoir ajouté 0,002 ml de solution d'adrénaline à 5 p. 100 dans l'acide chlorhydrique au $1/10^6$, soit 1 mg d'adrénaline, nous avons opéré comme précédemment.

Le graphique n° 52 illustre les résultats obtenus.

En comparant la courbe d'oxydation de l'adrénaline observée dans le cas du Tyrode pur à celle obtenue dans le cas du Tyrode additionné de chlorure de thallium, nous constatons que l'oxydation de l'adrénaline en adrénochrome est accélérée par la présence du métal et que l'adrénochrome formé s'oxyde également plus rapidement en présence de thallium; en effet, nous voyons s'amorcer, dès la sixième heure, une baisse de la

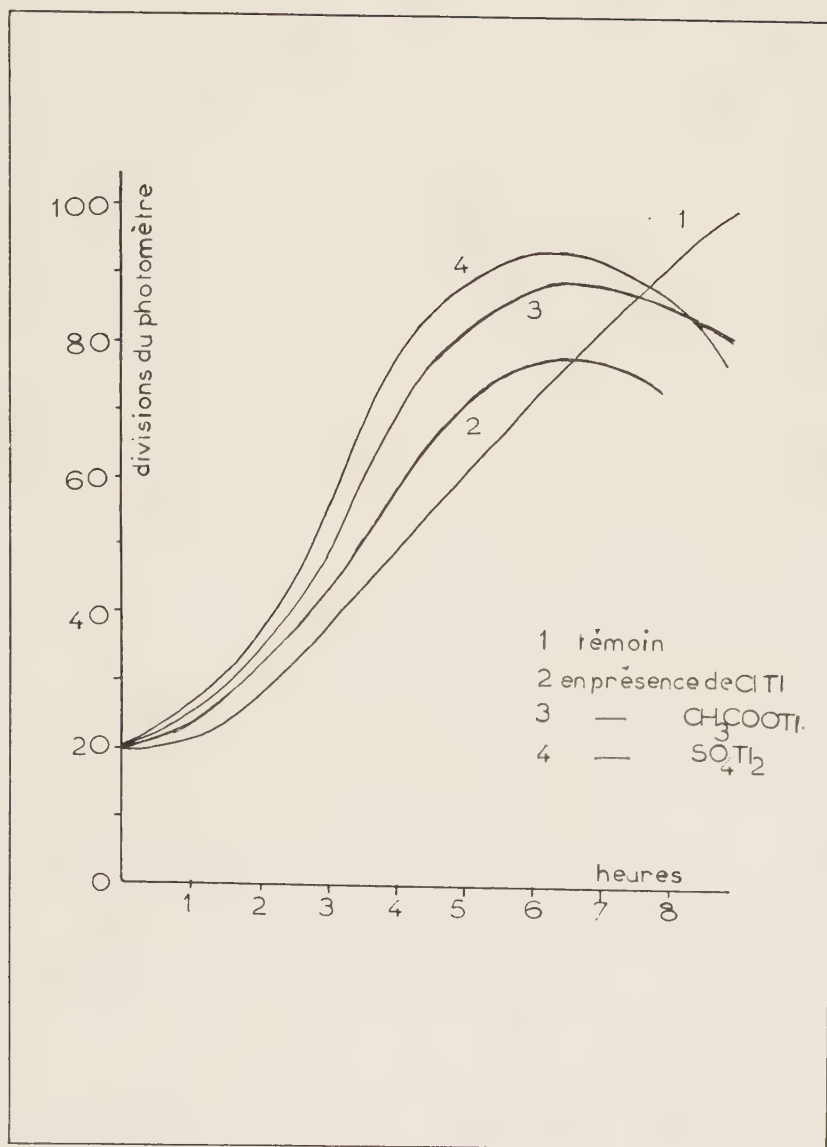


FIGURE 52

Action du thallium sur l'oxydation de l'adrénaline en solution dans du liquide de Tyrode.

courbe, tandis qu'avec le Tyrode pur, cette baisse n'est pas encore amorcée à la neuvième heure.

Nous avons, par prudence, vérifié que cette activation de l'oxydation n'était pas due à l'ion chlore, mais bien à l'ion thallium. Pour cela, nous avons remplacé le chlorure de thallium par une quantité isomoléculaire de chlorure de sodium (soit 0,12 g par litre). Nous n'avons noté qu'une diminution négligeable de l'oxydation de l'adrénaline.

Nous avons confirmé cette action du thallium par une série d'essais dans lesquels nous avons remplacé le chlorure par d'autres sels (sulfate, acétate), en calculant les quantités à introduire de manière à réaliser des concentrations en thallium identiques (0,5261 g de sulfate par litre, 0,5474 g d'acétate par litre).

L'accélération de l'oxydation de l'adrénaline apparaît encore plus nettement avec ces deux derniers sels comme le montre le graphique n° 52.

Ayant observé une accélération sous l'influence du thallium, de l'oxydation de l'adrénaline et de l'adrénochrome formé, il nous a paru intéressant d'étudier en fonction du temps l'évolution de la réaction extrêmement sensible ($1/100.000^*$) de l'adrénaline décrite par Deniges (80) et appliquée par lui, puis par Bailly (12), à son dosage.

Après chaque lecture au photomètre de la quantité d'adrénaline oxydée en fonction du temps, chaque tube reçoit 2,5 g d'acétate de sodium ainsi que V gouttes d'une solution à 5 p. 100 de chlorure mercurique; après agitation, les tubes, bouchés au coton, sont portés au bain-marie à 37° pendant 15 minutes (un séjour plus prolongé provoque l'oxydation de l'adrénochrome). Après filtration, l'intensité de la coloration est évaluée à l'électrophotomètre en utilisant l'écran vert.

Les résultats observés sont traduits sur le graphique n° 53 qui montre très nettement le rôle favorisant du thallium dans l'oxydation de l'adrénochrome.

II. — Etude de l'influence du thallium sur l'oxydation de l'adrénaline en présence de pulpe cardiaque.

Nous avons expérimenté avec du cœur de Mouton. L'organe frais a été soigneusement lavé avec du liquide de Tyrode, de façon à éliminer le sang. Une fraction a été ensuite prélevée, finement hachée, puis triturée au mortier avec environ son poids de sable de Fontainebleau, lavé à l'acide chlorhydrique puis calciné.

FIGURE 53

Disparition de l'adrénaline en solution dans du liquide de Tyrode sous l'influence de divers sels de thallium.

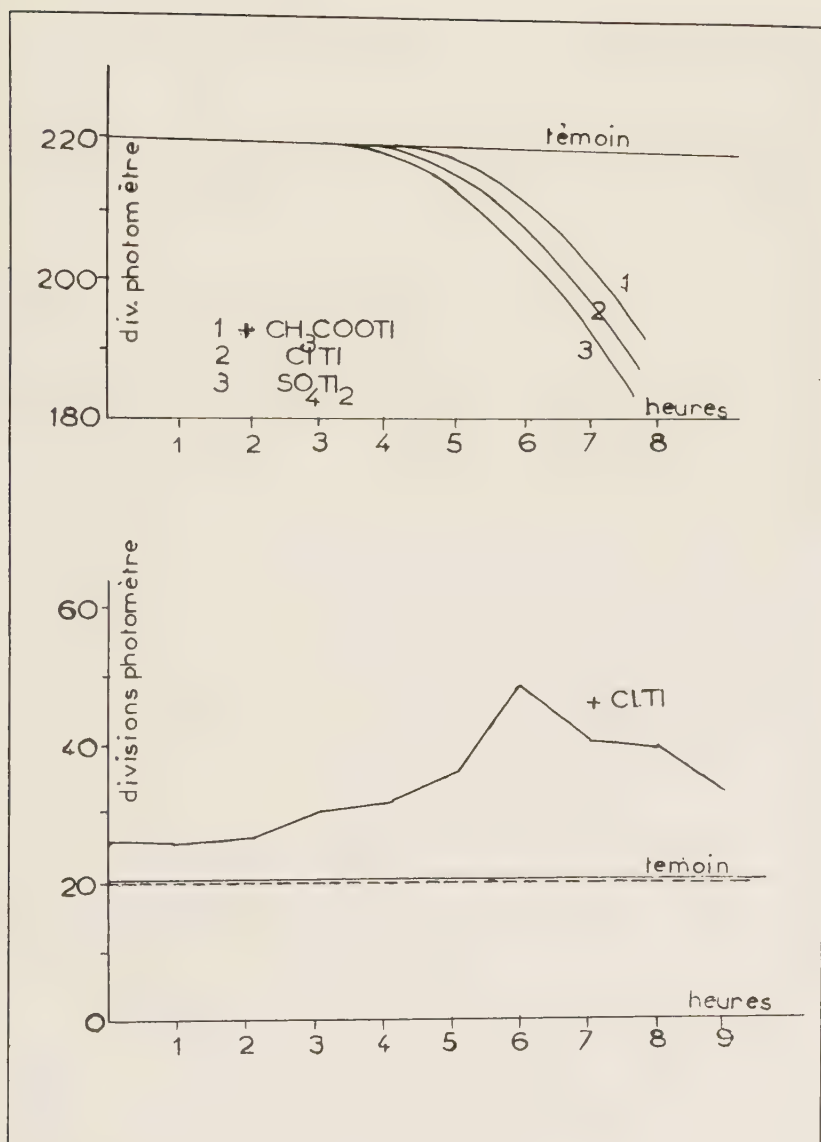


FIGURE 54

Action du thallium sur l'oxydation de l'adrénaline en présence de pulpe cardiaque.

Deux grammes de pulpe, correspondant à 1 g d'organe, ont été placés dans chaque tube contenant 20 ml de Tyrode pur ou additionné de thallium.

Après addition de 1 mg d'adrénaline, chacun des tubes ainsi préparé, a été porté au bain-marie à 37° pendant des temps croissants.

Les solutions à examiner n'étant pas limpides, il a fallu effectuer une défécation, en ajoutant à 2,5 ml de solution à examiner, 0,5 ml de soluté d'acétate basique de plomb (extrait de Saturne). Après filtration, les liquides obtenus ont été examinés au photomètre.

Nous n'avons observé aucune coloration dans les tubes contenant : pulpe + Tyrode + adrénaline, tandis que, dans ceux contenant : pulpe + Tyrode + chlorure de thallium + adrénaline, la coloration rose de l'adrénochrome s'est manifestée; toutefois, cette oxydation en adrénochrome a lieu plus lentement et est de moindre intensité que lorsqu'il n'y a pas de pulpe (graphique n° 54).

CONCLUSIONS

En résumé, le thallium exerce, à la concentration que nous avons indiquée (0,002 M), un effet favorisant sur l'oxydation de l'adrénaline. L'analyse de ce phénomène exigeant une expérimentation qui serait sortie du cadre de notre travail, nous l'avons réservée pour des recherches ultérieures.

Soulignons seulement que nos constatations ne sont peut-être pas sans rapport avec l'aptitude que manifeste le thallium à entrer en combinaison avec les groupements phénoliques (204). Elles permettent par ailleurs d'expliquer, avec l'effet parasymphatomimétique, l'action inhibitrice que manifeste le thallium, dans les conditions de nos expériences, aussi bien sur les effets cardiaque et vasculaire de l'adrénaline *in vivo* que sur les effets de l'hormone sur l'intestin isolé *. En revanche, elles ne facilitent pas la compréhension de la sensibilisation du cœur isolé à l'action de cet agent.

* Koyanagi (146) a montré en outre que chez le Lapin soumis à l'action de ce métal, l'hyperglycémie provoquée par l'adrénaline était nettement moins élevée que chez l'animal témoin.

CONCLUSIONS

I. — Dans ce travail, avant d'exposer nos résultats expérimentaux sur *les effets biologiques du thallium*, nous avons donné une mise au point des connaissances antérieurement acquises. De très nombreuses recherches ont été effectuées sur l'action toxique de ce métal aussi bien chez l'homme que chez l'animal. Elles ont mis en évidence des symptômes multiples d'un grand intérêt, mais il a fallu attendre les travaux de Thyresson (1951) sur les effets du thallium vis-à-vis des métabolismes pour aborder l'étude des mécanismes de cette toxicité. En revanche, des hypothèses séduisantes ont été émises, supposant une intervention du métal, soit à l'échelle cellulaire (Truffi), soit au niveau des glandes endocrines (Buschke et ses collaborateurs) ou du système nerveux, spécialement du système nerveux autonome (Buschke et ses collaborateurs, Peter, Dixon). Il est surprenant qu'étant donné leur intérêt, ces hypothèses n'aient suscité, au moins jusqu'en 1951, aucune recherche expérimentale vraiment sérieuse. Au cours de cette présentation du sujet, nous indiquons quelques résultats personnels, relatifs, soit à des réactions du métal, action sur le B.A.L. en particulier, soit à ses modalités d'action au cours des intoxications expérimentales.

*
**

II. — Nous avons commencé par l'étude des effets du thallium sur l'organisme *in toto*.

1. — Nous avons tout d'abord déterminé, à l'aide de la méthode moderne de Bliss, les doses toxiques du métal chez la Souris. Nous avons pu ainsi confirmer la lenteur d'action du toxique et faire apparaître des différences intéressantes entre les diverses voies d'administration.

2 et 3. — Parmi les symptômes d'intoxication, deux ont retenu spécialement notre attention : la chute de poids brutale apparaissant dans la phase prémortelle et l'action alopéciant. Nous avons étudié l'influence sur leur apparition de l'addition au régime des animaux d'un excès de divers métabolites et montré que, si divers facteurs vitaminiques hydro- ou liposolubles n'exercent aucune influence dans les conditions où nous nous sommes placé, en revanche la cystéine et, à un moindre degré, la méthionine manifestent un effet protecteur net qui fait penser à une interférence du métal dans la participation de ces amino-acides soufrés aux processus métaboliques généraux d'une part, à l'élaboration des kératines entrant dans la constitution des poils d'autre part. Dans le cas des effets alopéciant, il s'agit seulement de constatations préliminaires à une enquête plus approfondie, mais nous avons déjà souligné l'intérêt de l'utilisation du Raton nouveau-né comme réactif permettant d'obtenir, contrairement à l'animal adulte, la reproduction constante du phénomène à étudier.

4. — L'influence bien connue du système nerveux autonome et des glandes endocrines sur les concentrations de certains constituants chimiques du sang nous a incité à en suivre l'évolution au cours des formes subaiguë et chronique de l'intoxication par le thallium. La glycémie, contrairement aux constatations d'ailleurs divergentes de divers auteurs, ne paraît pas subir de variations systématiques. L'augmentation du taux de l'urée, accompagnée d'albuminurie, traduit l'atteinte rénale dans la phase terminale et l'hypercholestérolémie laisse soupçonner une réaction de défense de la surrénale. Parmi les éléments minéraux, si le taux du sodium ne subit pas de variations significatives, ceux du calcium et surtout du potassium s'abaissent notablement. L'interprétation de ces résultats, relativement aux modifications d'excitabilité du système nerveux autonome, apparaît difficile, en raison de la complexité des phénomènes toxiques.

5. — Il était intéressant de savoir si le thallium faisait apparaître, au niveau de certains organes, des altérations morphologiques susceptibles d'expliquer quelques-uns des troubles observés. Devant la divergence des résultats antérieurement publiés de ce point de vue, nous avons, avec la collaboration de E. Vermes, repris la question dans son ensemble et effectué l'examen histologique systématique des divers organes au cours des différentes formes d'intoxication. La conclusion qui se dégage d'une expérimentation portant sur environ 50 animaux est que, contrairement à d'autres métaux lourds, le thallium ne lèse que quelques rares organes et encore, sauf

dans le cas de la peau chez le très jeune Raton, d'une façon sporadique. Les principales lésions s'observent au niveau de la peau (hypoplasie générale avec raréfaction et atrophie des follicules pileux), du testicule (inhibition plus ou moins marquée de la spermatogénèse) et du rein (dégénérescence vacuolaire au niveau des tubes contournés). Au cours de l'intoxication aiguë chez le Lapin, nous avons parfois constaté des lésions dégénératives au niveau de la zone blanche de la moelle épinière, lésions intéressantes à rapprocher des phénomènes de paralysie du train postérieur qui caractérisent la phase terminale de l'intoxication. Il faut souligner en outre l'existence fréquente de lésions inflammatoires diffuses, assez souvent hémorragiques, au niveau des organes les plus divers. Enfin, en dehors du testicule, les glandes endocrines et en particulier l'hypophyse, le thymus, la surrénale, les parathyroïdes et la thyroïde, n'ont montré aucune lésion vraiment spécifique. Nous tenons à bien préciser toutefois que ces conclusions, qui s'opposent à celles de certains auteurs, ne sauraient exclure la possibilité de l'existence de lésions plus discrètes dont la démonstration nécessite la mise en œuvre de techniques beaucoup plus fines que celles que nous avons employées.

6. — L'absence de modifications de structure au niveau de la thyroïde n'excluait pas absolument la possibilité de lésions fonctionnelles de la glande qui, selon Buschke et ses collaborateurs, serait spécifiquement atteinte par le thallium. Pour apprécier la valeur de cette hypothèse ne reposant sur aucun argument expérimental décisif, nous avons étudié le fonctionnement de la thyroïde au cours de l'intoxication, en prenant comme tests les modifications pondérales de la glande et les variations du métabolisme basal. Nous n'avons mis en évidence aucune différence nette avec les témoins. La légère diminution du métabolisme de base observée chez le Rat dans la phase terminale de l'intoxication nous paraît résulter de la chute de poids concomitante. Nos constatations de ce point de vue ne cadrent pas avec une intervention primordiale de la thyroïde dans l'action toxique du thallium.

7. — Après avoir confirmé l'influence inhibitrice du thallium sur le cycle œstral des Rongeurs, nous nous sommes demandé si cet effet, réversible par injection d'œstrone ou d'extraits antehypophysaires, ne traduisait pas une action antigonadotrope au niveau de l'hypophyse. Etant donnée la toxicité du thallium, nous n'avons pas expérimenté sur l'animal hypophysectomisé dont la survie est déjà difficile. Nous avons préféré utiliser, d'une part des animaux impubères, d'autre part des animaux adultes castrés. Chez l'animal impubère, le thallium

ne paraît pas, dans les conditions de nos expériences, inhiber l'apparition de la puberté, ni neutraliser les effets de l'hormone gonadotrope sérique. Chez l'animal castré, étaloné par rapport à l'œstrone, à des doses voisines de doses toxiques, il supprime la réponse vaginale à l'œstrogène. Comme l'hypophyse et le récepteur ovarien sont mis hors de cause, ces observations démontrent que l'action antagoniste du thallium vis-à-vis de l'œstrone a lieu au niveau de l'épithélium vaginal, contrairement à ce que pensaient Buschke et ses collaborateurs qui le situaient au niveau de l'hypophyse et de l'ovaire.

*
**

III. — Parmi les données nécessaires pour étudier le mécanisme d'action d'une substance toxique, celles relatives à sa répartition dans l'organisme sont fondamentales. C'est en effet de l'accumulation au niveau de tel ou tel organe que dépendent très souvent les symptômes observés. Il est de même essentiel de connaître le rythme d'élimination qui conditionne le caractère plus ou moins persistant des effets toxiques.

Nous avons entrepris une telle étude dans le cas du thallium.

1. — Devant l'insuffisance des techniques antérieurement proposées pour le dosage de petites quantités du métal dans les milieux biologiques, nous avons dû établir une méthode à la fois précise et spécifique tout en étant suffisamment sensible. Nous avons fait, dans ce but, appel à la spectrographie d'émission. Après minéralisation des matières biologiques et élimination de la plus grande partie du calcium, on procède, si besoin est, à un enrichissement par dépôt électrochimique spontané sur zinc à pH 6,3. Après dissolution dans l'acide nitrique en présence d'une dose connue d'argent choisi comme étalon interne, on tire ensuite un spectre d'arc continu à basse tension, selon la technique de la couche cathodique, en utilisant une électrode de graphite imprégnée d'un volume déterminé de solution. A partir des densités optiques du cliché obtenu, mesurées au microphotomètre, on calcule le rapport de l'intensité de la raie λ 5.350,5 Å du thallium à celle de la raie λ 5.209,1 Å de l'argent. On peut ainsi déceler jusqu'à 1/200 de μg thallium et doser, avec une erreur ne dépassant pas 20 p. 100, les quantités comprises entre 1 et 200 μg par ml de solution nitrique finale.

2. — Cette méthode a été appliquée à l'étude des localisations du thallium chez diverses espèces animales au cours des intoxications expérimentales aiguës, subaiguës ou chroniques. Les résultats obtenus peuvent se résumer comme suit :

a) Le thallium manifeste une grande diffusibilité et se retrouve dans tous les organes des animaux soumis à son action. Les concentrations trouvées s'étagent, en général, entre 0,000.01 M et 0,0001 M, soit 10 à 100 µg par gramme.

b) Quelle que soit la forme d'intoxication ou l'espèce animale, certains organes, en particulier le rein, les glandes salivaires, l'hypophyse, le testicule, l'ovaire, le muscle et l'œil, paraissent fixer plus spécialement le thallium, alors que d'autres, en particulier le cerveau, la moelle épinière et surtout le tissu osseux et les réserves adipeuses, n'en retiennent en général que des quantités beaucoup plus faibles. Dans l'intoxication à long terme, le sang est également relativement pauvre, le rapport entre les concentrations globulaire et plasmatique étant voisin de 1.

Certaines localisations mettent en évidence les voies d'élimination du métal; telles, par exemple, les localisations salivaire et rénale, cette dernière intéressante à rapprocher des troubles rénaux observés chez les animaux soumis au thallium. La localisation au niveau de l'hypophyse, du testicule et de l'ovaire est à souligner, étant donnés les effets du thallium sur la sphère sexuelle et aussi, dans le cas de l'hypophyse, sur la croissance. La localisation dans le muscle n'est vraisemblablement pas sans rapport avec les phénomènes de paralysie observés dans l'intoxication par le thallium; quant à la localisation dans l'œil, elle est intéressante à mettre en parallèle avec la production des accidents observés sous l'influence du thallium au niveau de cet organe. Enfin, l'accumulation relative au niveau de la langue peut être rapprochée de constatations dans le même sens faites par Bertrand et ses collaborateurs dans le cas d'autres métaux, tels que le manganèse, l'étain et le plomb.

c) Certaines localisations, et en particulier les localisations endocrines, sont moins constantes. Les taux de thallium trouvés dans la thyroïde ou dans la surrénale varient ainsi dans d'assez larges limites; relativement élevés chez le Rat au cours de l'intoxication subaiguë et surtout de l'intoxication à long terme, ils sont beaucoup plus faibles chez le Lapin, au moins au cours de cette dernière forme d'intoxication. De même, l'accumulation testiculaire ou hypophysaire fait parfois défaut.

d) Dans le même ordre d'idées, alors que les taux trouvés dans le cerveau sont généralement faibles, chez le Chien, la teneur s'est révélée relativement forte. Des observations analogues ont été faites dans le cas du foie, du cœur, de la rate et du poumon. Elles tendent à faire penser que les conditions physiologiques influent sur l'affinité du métal pour tel ou tel

organe et qu'ainsi, à côté du point de vue statique, doivent entrer en ligne de compte des considérations dynamiques qu'implique forcément le jeu des processus vitaux.

e) Le cas de la peau et du système pileux est important à considérer à cause des effets alopeciants du thallium. Si dans certains cas d'intoxication aiguë, la peau, même épilée, montre une accumulation nette du métal, le plus souvent, et spécialement dans l'intoxication à long terme, sa pauvreté s'oppose à la richesse relative du système pileux. On est ainsi conduit à penser que le métal s'accumule au niveau de la zone germinative du follicule pileux et peut, par suite, interférer avec certains des processus biochimiques qui président à la croissance du poil et à la synthèse des kératines qui le constituent.

3. — Relativement à l'élimination, les recherches effectuées chez le Lapin et le Rat mettent en évidence plusieurs faits :

a) Comme l'avaient déjà signalé divers auteurs, le thallium apparaît comme un poison cumulatif. Sa longue rétention dans l'organisme explique les effets toxiques constatés à la suite de l'administration prolongée de petites doses. De ce point de vue, le thallium se rapproche des autres métaux lourds et en particulier du mercure et du plomb, alors que sa diffusibilité le rapproche des métaux alcalins.

b) En opposition avec les observations de Thyresson sur le Rat et en accord avec celles de Shaw sur le Chien, de Frey et Schlechter et de Testoni sur le Lapin, l'élimination urinaire chez le Lapin se révèle, dans les conditions de nos expériences, nettement plus importantes que l'élimination fécale. Il faut d'ailleurs ajouter à l'élimination par les voies rénale et intestinale, l'élimination salivaire et l'élimination par les phanères que nous avons retrouvées de façon constante et qui rapprochent également le thallium des autres métaux lourds.

*
**

IV. — Connaissant les concentrations de thallium atteintes dans l'organisme au cours des intoxications, nous avons effectué des recherches sur les effets du thallium à l'échelle cellulaire.

1° Ayant constaté que le thallium avait tendance à s'accumuler au niveau du testicule et du follicule pileux, tissus caractérisés par leur grande activité mitotique, considérant d'autre part que les effets alopeciants qu'il fait apparaître dans certaines conditions, sont également présentés par les rayons X

dont l'activité antimitotique est classique, nous avons étudié l'influence du thallium sur les mitoses. Si l'expérimentation sur le rein en régénération chez le Rat ne nous a pas fourni, dans les conditions où nous nous sommes placé, de résultat démonstratif, en revanche, les observations avec les méristèmes des racines d'*Allium Cepa* cultivé sur liquide de Knopp additionné de thallium à diverses concentrations, montrent une nette action antimitotique du métal. Cette action, vis-à-vis de laquelle le glutathion et surtout la cystéine protègent dans une certaine mesure, n'apparaît, surtout pour les faibles concentrations, qu'après une phase de latence. On peut rapprocher ce fait de l'action toxique lente du thallium sur l'organisme humain ou animal. La constatation de ces actions cytologiques nous paraît, en tout cas, d'un grand intérêt pour faciliter la compréhension de certains effets du métal sur l'organisme animal, tels que les altérations de la spermatogénèse, l'action sur le cycle œstral et peut-être l'action alopéciant. Nous pensons d'ailleurs que l'application des méthodes cytologiques à l'étude des mécanismes d'action des substances toxiques en général, peut, par la simplification des manifestations observées, être d'un grand profit.

2° Les recherches concernant les effets du thallium sur la respiration tissulaire nous ont fourni les résultats suivants :

a) Les sels de thallium inhibent la respiration de la levure de boulangerie jusqu'à des concentrations de l'ordre de 0,00001 M. Les dérivés sulfhydrylés n'empêchent pas cette inhibition dans les conditions de nos expériences.

b) Les sels de thallium exercent également des effets inhibiteurs *in vitro* sur la consommation d'oxygène des homogénats de foie, de rein et surtout de cœur, mais ces effets sont beaucoup moins marqués que dans le cas de la levure. Ils n'apparaissent nettement qu'à des concentrations relativement fortes > 0,001 M. La détermination de l'activité respiratoire des mêmes tissus prélevés chez des animaux soumis à l'intoxication aiguë par le thallium ne révèle pas de différence vraiment nette avec les témoins. Une expérimentation dans le même sens effectuée sur la peau de Rats nouveaux-nés n'a permis de mettre en évidence qu'un léger effet inhibiteur de l'intensité respiratoire dans le cas du tissu normal additionné de thallium, cependant qu'une légère augmentation de l'intensité respiratoire s'observe au contraire dans le cas de la peau d'animaux intoxiqués. L'acide succinique, à doses convenables, supprime pratiquement l'effet inhibiteur du thallium sur la respiration cellulaire observé dans les essais *in vitro* comme si, en présence de

ce diacide, un stade de métabolisme bloqué par le toxique était à nouveau possible.

3° Le troisième chapitre de nos recherches sur les effets du thallium à l'échelle cellulaire est consacré à l'étude de son influence sur l'activité de quelques systèmes enzymatiques fondamentaux.

a) Nous avons cherché tout d'abord à savoir sur quel système enzymatique agissait le thallium pour inhiber *in vitro* la respiration des cellules animales et surtout de la levure.

Nous avons, dans ce but, étudié l'influence du métal sur le système enzymatique d'oxydation de l'acide succinique (système complet et succinodéshydrogénase proprement dite). Comme on pouvait le prévoir d'après les effets de l'addition d'acide succinique sur la respiration cellulaire en présence de thallium, des concentrations relativement élevées (de l'ordre de 0,61 M) sont nécessaires pour faire apparaître une inhibition nette. Nous avons fait des constatations sensiblement analogues dans le cas d'un autre système enzymatique celui, d'ailleurs complexe, présidant à la déshydrogénation des acides gras supérieurs.

Ainsi nous n'avons pu jusqu'ici mettre en évidence le stade de la réaction enzymatique spécifiquement bloquée par le thallium, dans la chaîne des oxydations représentant la respiration cellulaire de la levure.

b) Etant donné que, dans l'intoxication chronique par le thallium, ont été signalés des troubles de l'ossification et que, dans cette dernière, les phosphatases jouent un rôle prépondérant; étant donné, par ailleurs, que ces enzymes participent à d'autres processus physiologiques importants, tels que le métabolisme intermédiaire des glucides, nous avons recherché quelle pouvait être l'influence du thallium sur leur activité. Il ne se manifeste aucune inhibition dans le cas des phosphatases acides, même à des concentrations aussi élevées que 0,1 M. Dans le cas des phosphatases alcalines, l'inhibition ne se manifeste qu'à partir d'une concentration de 0,001 M; cet effet n'est pas supprimé par le cystéine.

c) Enfin, un autre système enzymatique, celui de la cholinestérase, nous a paru spécialement important à considérer en raison de son rôle dans l'excitabilité du système nerveux autonome. Nous avons examiné l'influence du thallium successivement sur la cholinestérase vraie du tissu nerveux et sur la pseudo-cholinestérase du sérum sanguin. A partir d'une concentration de 0,004 M, on observe une inhibition de la pseudo-cholinestérase sérique. La cholinestérase est moins sensible.

Dans les deux cas, les dérivés sulfhydrylés naturels (cystéine et glutathion) ou synthétiques (thiomalate disodique) ne protègent qu'incomplètement. Bien que cet effet inhibiteur n'apparaisse que pour des concentrations nettement supérieures à celles qui, *in vivo*, suffisent pour obtenir des effets parasympathomimétiques, il reste possible qu'il intervienne pour renforcer ces derniers, à la faveur par exemple d'accumulations en certains points du système nerveux.

Mais, aussi bien d'ailleurs dans le cas des autres systèmes enzymatiques que nous avons examinés que dans celui des cholinestérases, la mise en parallèle des concentrations de thallium trouvées dans les organes d'animaux intoxiqués (0,0001 M à 0,00001 M)* et de celles nécessaires pour faire apparaître une inhibition tend à faire penser que les actions du thallium constatées *in vivo* ne peuvent s'expliquer simplement par des actions directes sur des systèmes enzymatiques périphériques. On est ainsi conduit à invoquer une action indirecte s'exerçant par l'intermédiaire du système nerveux.

*
**

V. — Comme nous l'avons exposé dans l'introduction, un grand intérêt s'attachait à l'étude de l'action du thallium sur le système nerveux autonome à laquelle divers auteurs, Buschke et ses collaborateurs en particulier, ont rattaché, sans d'ailleurs apporter de preuves expérimentales vraiment convaincantes, certains des effets toxiques caractéristiques du thallium.

La dernière partie de notre travail est consacrée à une telle étude.

1° Nous avons tout d'abord examiné, chez le Chien, les modifications cardio-vasculaires provoquées par l'administration de thallium, en recherchant parallèlement si les effets de substances à action pharmacodynamique bien connue, telles que l'adrénaline ou l'acétylcholine, étaient modifiés sous l'influence de l'ion toxique.

Dans les conditions de nos essais, le thallium se révèle comme un excitant du parasympathique préganglionnaire, car il présente une action hypotensive disparaissant par vagotomie. Cette hypotension masque un effet excitant sur le sympathique qui est révélé, après blocage du parasympathique par l'atropine, par une hypertension. Comme cette dernière est contemporaine d'une vasoconstriction rénale active et qu'elle

* Il faut toutefois souligner qu'une accumulation élective au niveau de certaines structures cellulaires n'est pas exclue (cf. p. 177 et 230).

est exaltée par la spartéine, elle ne résulte pas d'une excitation ganglionnaire, mais paraît porter au niveau des terminaisons sympathiques, comme l'action vasoconstrictrice mise en évidence par perfusion du train postérieur sur la Grenouille et sur le Cobaye le confirme. Ainsi pourraient s'expliquer l'hyperexcitabilité du sympathique cervical signalée par Dixon chez les animaux intoxiqués par le thallium et peut-être aussi l'action antisudorale des sels du métal, jadis utilisée en thérapeutique. Au cours de l'étude des modifications cardio-vasculaires, nous avons également constaté que le thallium diminuait les effets hypertensifs de l'adrénaline.

Nous avons complété cette série d'essais en recherchant s'il se produisait des variations d'excitabilité de la corde du tympan sous l'influence du thallium; aux doses utilisées et dans les conditions où nous nous sommes placé, nous n'avons pas observé d'effet systématique, mais il faut bien souligner que la sialorrhée qui apparaît dans la phase terminale des intoxications dénote, elle aussi, une excitation parasympathique.

2° La persistance des effets vasculaires du thallium après blocage du système parasympathique nous a amené à soupçonner une action directe sur les fibres lisses des vaisseaux. Pour vérifier cette hypothèse, nous avons étudié l'influence du thallium sur divers types de fibres lisses ou striées. Aux doses utilisées, nous avons observé les effets suivants :

a) Sur l'intestin isolé de Lapin ou de Rat : une chute du tonus — un ralentissement des contractions — une augmentation de l'amplitude. Si cette dernière paraît bien résulter d'une action parasympathomimétique, la chute de tonus doit être rapportée à une action dépressive sur les fibres lisses de l'intestin. Le thallium serait ainsi, comme le baryum, un poison musculotrope, mais son action, au lieu d'être contracturante, serait au contraire spasmolytique. Enfin, en présence de thallium, l'action inhibitrice propre de l'adrénaline apparaît diminuée.

b) Sur le cœur isolé de Grenouille ou de Lapin : une diminution de l'amplitude et du rythme des contractions, contre laquelle ne protègent ni les facteurs vitaminiques (sauf, d'ailleurs incomplètement, la riboflavine), ni les dérivés sylfhydrylés d'origine biologique. On note également une sensibilisation à l'action de l'adrénaline pour les doses supérieures à la dose-seuil d'hormone, phénomène qui s'oppose à la diminution des effets de cette dernière, aussi bien sur l'animal entier que sur l'intestin isolé.

c) Sur l'utérus du Cobaye : un effet dépresseur net.

d) Nos observations, aussi bien sur l'animal entier que sur les organes isolés, nous ayant conduit à admettre une action musculotrope du thallium, il nous a paru intéressant d'étudier comment cette action se traduisait vis-à-vis de l'excitabilité de la fibre musculaire striée et des paramètres de cette excitabilité : la rhéobase et la chronaxie. Expérimentant sur le gastrocnémien de Grenouille, nous avons mis en évidence une augmentation de la chronaxie et une diminution de l'excitabilité.

e) Ayant constaté que, en présence de thallium aux concentrations utilisées, les effets de l'adrénaline aussi bien sur le rythme et l'amplitude des contractions cardiaques et sur la pression artérielle de l'animal entier que sur l'intestin isolé étaient diminués, nous nous sommes demandé quels pouvaient être le ou les mécanismes d'une telle action. Nous avons pensé qu'elle pouvait être rapportée pour une part aux effets parasymphomimétiques du thallium, mais, comme elle se maintient après blocage du parasymphomimétique, nous avons formulé l'hypothèse d'une action favorisante du thallium sur la destruction oxydative de l'adrénaline. Nous avons effectivement démontré que, à la concentration de 0,002 M, le thallium exerçait un effet favorisant sur l'oxydation de l'adrénaline en présence ou non de pulpe cardiaque. L'analyse de ce phénomène a été réservée pour des recherches ultérieures. Nos constatations, si elles ne facilitent pas la compréhension de la sensibilisation du cœur isolé à l'action de l'adrénaline, permettent en revanche d'expliquer, avec l'effet parasymphomimétique, l'action inhibitrice manifestée par le thallium, dans les conditions de nos expériences, sur les effets du médiateur chimique aussi bien sur le cœur et les vaisseaux de l'animal entier que sur l'intestin isolé.

*
**

Dans ce travail, nous avons mis en œuvre des techniques empruntées à la chimie analytique, à la physique, à la biochimie, à la physiologie et même à la cytologie. Nous voudrions souligner en terminant que la conjugaison de ces grandes disciplines nous paraît indispensable pour essayer de pénétrer les mécanismes d'action des substances toxiques en général. Située au carrefour de plusieurs sciences fondamentales, la toxicologie doit retirer, à notre avis, un grand profit de l'application de leurs méthodes. Inversement d'ailleurs, l'orientation dans cette voie de recherche sur les poisons, « ces réactifs de la vie plus délicats que le scalpel », comme l'écrivait Claude

Bernard dans ses leçons sur les substances toxiques et médicamenteuses, ne peut que se révéler extrêmement féconde pour les sciences biologiques en général, qui pourront bénéficier à leur tour des acquisitions obtenues.

En résumé, de l'ensemble de nombreuses données expérimentales accumulées au cours de ce travail, se dégagent les conclusions suivantes :

1. — *Du point de vue de la toxicologie analytique*, le thallium apparaît comme extrêmement diffusible, puisqu'on le retrouve dans tous les organes. Certains tissus paraissent cependant le fixer électivement, parmi lesquels il faut surtout citer, en dehors des organes éliminateurs comme le rein et les glandes salivaires, le follicule pileux, le muscle et certaines glandes endocrines, particulièrement l'hypophyse, le testicule et, bien que de façon inconstante, la thyroïde.

Malgré sa diffusibilité, qui lui permet d'ailleurs de traverser le placenta et qui rappelle sa parenté avec les métaux alcalins, le thallium est énergiquement retenu dans l'organisme. C'est au premier chef un poison *cumulatif*. A cet égard, il se rapproche des métaux lourds, et en particulier, du mercure et du plomb entre lesquels il est placé dans la classification périodique des éléments.

2. — *Du point de vue biochimique*, le thallium n'inhibe les systèmes enzymatiques que nous avons examinés (système d'oxydation de l'acide succinique, désaturase, phosphatases, cholinestérases) qu'à des concentrations trop élevées ($\geq 0,001$ M) pour que ces effets inhibiteurs puissent intervenir de manière prépondérante dans les mécanismes d'action. Cependant, l'inhibition de la respiration cellulaire constatée *in vitro*, surtout dans le cas de la levure, laisse prévoir le blocage d'un système enzymatique fondamental.

Par ailleurs, il ne faut pas oublier que, au sein même d'un tissu déterminé ou plus exactement au sein des cellules qui le constituent, la répartition d'un toxique est certainement loin d'être uniforme. On connaît depuis longtemps la complexité de la cellule vivante du point de vue morphologique et, depuis quelques années, on sait que les divers organites intra-cellulaires peuvent être le support d'activités biochimiques extrêmement différentes. On conçoit dans ces conditions le grand intérêt qui s'attache à la mise en évidence d'une accumulation éventuelle d'un toxique sur tel ou tel de ces organites, par exemple les unitochondries, où peuvent se trouver localisés des systèmes enzymatiques d'une importance fondamentale. Une telle accumulation doit permettre en effet d'attendre des concentrations

très supérieures à celles que révèle l'analyse du tissu *in toto* et, en tout cas, suffisantes pour qu'il puisse en résulter des inhibitions sélectives. Il n'est pas interdit de penser que, dans le cas du thallium, cette direction de recherche puisse se révéler particulièrement féconde.

Un autre aspect de la biologie du thallium est son interférence très probable dans les divers processus métaboliques auxquels participent les amino-acides soufrés et tout spécialement l'élaboration des kératines, interférence qui trouve sa traduction dans le rôle protecteur de la cystine et de la méthionine, que nous avons mis en évidence chez le Rat, aussi bien contre les effets toxiques généraux que contre les effets alopeciants du thallium.

3. — *Du point de vue physiopathologique*, le thallium se caractérise par sa lenteur d'action et par la multiplicité des symptômes qu'il provoque. Transposant le mot de Dumas sur le blan biologique, on pourrait l'appeler *l'ornythorinque des toxiques*.

Parmi les glandes endocrines, seul le testicule est vraiment atteint morphologiquement et fonctionnellement et encore pas d'une façon constante. En outre, l'action des hormones œstrogènes est, dans une certaine mesure, neutralisée par le thallium. Quant à la thyroïde, elle ne montre aucune lésion morphologique ou fonctionnelle et *ne paraît par conséquent pas jouer* dans l'évolution de l'intoxication un rôle aussi important que le prétendaient certains auteurs. Il ne faut cependant pas oublier que cette glande se révèle capable dans certaines conditions, et spécialement dans l'intoxication à long terme chez le Rat, d'accumuler une forte proportion de thallium. Le *rein* est irrégulièrement lésé dans la phase terminale de l'intoxication. Enfin, au moment de la *pousse du poil* chez le Rat nouveau-né, le thallium provoque, au niveau de la *peau*, des lésions caractéristiques.

4. — *Du point de vue cytologique*, l'action antimitotique du thallium que nous avons démontrée sur la cellule végétale est intéressante. Elle intervient peut-être, à côté de l'interférence probable dans les processus biochimiques qui président à l'élaboration des kératines, pour expliquer les effets alopeciants.

5. — *Du point de vue pharmacodynamique*, trois points sont à souligner :

1°) *l'action sur le système nerveux autonome* : elle est complexe, l'effet parasymphatomimétique prédominant se dou-

blant parfois d'une excitation des fibres sympathiques de certains territoires;

2°) *l'action dépressive sur la fibre musculaire* aussi bien lisse que striée : le thallium apparaît ainsi comme un poison musculotrope dont les effets sont opposés à ceux du baryum;

3°) *la diminution des effets de l'adrénaline*, aussi bien effets tensionnels sur l'animal entier qu'effets inhibiteurs sur l'intestin isolé. Cette action peut s'expliquer, pour une part, par l'influence favorisante que paraît exercer le thallium sur la destruction oxydative du médiateur chimique.

Il est intéressant de remarquer en outre que, à plus d'un titre, la pharmacodynamie du thallium se rapproche de celle du potassium. Cet ion, en effet, déprime le cœur, non seulement par effet parasympathomimétique, mais en agissant directement sur le myocarde; c'est de plus un vasoconstricteur périphérique et il est doué d'action hyperglycémiante, tous effets manifestés par le thallium dans certaines conditions. L'action excitante du potassium sur la fibre lisse l'oppose toutefois au thallium.

*
**

Nous n'avons certes pas réussi à élucider complètement les mécanismes de l'action toxique du thallium, action qui nous apparaît d'ailleurs aussi complexe que sa personnalité chimique, laquelle l'avait fait qualifier de « métal paradoxal » par les anciens auteurs. Cependant, certains des résultats que nous avons obtenus, et spécialement ceux concernant le métabolisme, l'action antimitotique et les effets pharmacodynamiques, ainsi que la protection manifestée dans certaines conditions par les amino-acides soufrés, nous paraissent fondamentaux pour la compréhension de la toxicité du métal.

Enfin et surtout, nous pensons avoir constitué une base solide pour de nouvelles recherches.

Mai 1952.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 ABRAMOWITZ (E. W.). — Alopecia areata treated with thallium acetate. *Arch. Dermat. Syphil.*, 1929, 19, 485-486.
- 2 ABUL-FALD (A. M.) et KING (E. L.). — Reactivation of alkaline phosphatases after dialysis. *Biochem. J.*, 1949, 44, 435-441.
- 3 ACKERMAN (W. W.). — The determination of thallium in urine. *J. Ind. Hyg. Toxicol.*, 1948, 30, 300-302.
- 4 ALBERT (A.). — The metal-binding properties of riboflavine. *Biochem. J.*, 1950, 47, XXVII.
- 5 ARAMAKI (Y.). — Studien über die Alopecien (I. Mitt.). *Jap. J. Dermat.*, 1924, 24, 79-81. Cité par BUSCHKE et PEISER (47).
- 6 ARAMAKI (Y.). — Über die klinische Anwendung des Thalliumsalses, insbesondere die dadurch hervorgerufene Enthaarung und ihren histologischen Befund. *Jap. J. Dermat.*, 1928, 28, 266-279. Cité par BUSCHKE et PEISER (47).
- 7 ARIJEWITSCH (A.). — Erfahrungen mit Thalliumacetat bei Haarpilzerkrankungen der Kinder. *Arch. Dermat.*, 1929, 157, 333-340.
- 8 ASENJO (C. F.). — Pteroglutamic acid requirement of the Rat and characteristic lesion observed in the spleen of the deficient animals. *J. Nutr.*, 1948, 36, 601-602.
- 8 bis ASHER et FURUYA. — Cités par MAHAVEDAN (159).
- 9 ASTWOOD (E. B.), BISSEL (A.) et HUGHES (A. M.). — Further studies on the chemical nature of compounds which inhibit the function of the thyroid gland. *Endocrinol.*, 1945, 37, 456-481.
- 10 BACHEVITCH (M.) et PROKOPTCHOUK (A.). — Psychose épileptiforme après acétate de thallium. *Ann. Dermat. syphil.*, 1929, 10, 383-386.
- 11 BACQ (Z. M.). — Des substances qui produisent l'effet Lundsgaard (contracture et inexcitabilité musculaire après travail). *Bull. Acad. Roy. Méd. Belge*, 1942, 7, 108-134 (cf. p. 123).
- 12 BAILLY (O.). — Application de la réaction de Deniges-Grimbert-Leclère à la caractérisation et au dosage de l'adrénaline dans les poudres de surrénale. *J. de Pharm. et de Chimie*, 1924, 30, 404-405.
- 13 BALBI (E.). — Ricerche sullo stato neuroendocrino dei bambini tratti on acetate di tallio a scopo epilatorio. *Giorn. Ital. Dermat.*, 1928, 59, 28-59.
- 14 BALBI (E.). — Tentativi di terapia dell' alopecia areata mediante somministrazione di acetato di tallio. 4° Congr. Dermat. Venezia, 1927, 28. — *Arch. Ital. Dermat.*, 1927, p. 86-87.

- 15 BARBAGLIA (V.). — Sulla ricerca microchimica del tallio, nei tessuti (Osservazioni sperimentali). *Studi sassar.*, 1930, 8, 253-256. Cité par HESSE (122). Cf. également : LISON (L.). — *Histochimie animale; méthodes et problèmes*. Paris 1936, Edit. Gauthier-Villars, p. 66.
- 16 BARGETON (D.), KRUMM-HELLER (C.) et DE FOMBELLE (F.). — Etude des conditions de dosage d'activité des corps à action antithyroïdienne. *J. Physiol.*, 1949, 41, 125-136. Cf. également. — Etude quantitative de l'hypertrophie pondérale de la thyroïde sous l'action de dérivés du thiouracile. Diagramme action-dose. *C.R. Sol. Biol.*, 1950, 144, 650-653.
- 17 BARGETON (D.) et KRUMM-HELLER (C.). — Détermination du métabolisme des petits animaux par courts intervalles de temps. *C.R. Sol. Biol.*, 1948, 142, 899-903. Cf. également : Appareil pour la détermination du métabolisme des petits animaux par courts intervalles de temps. *J. Physiol.*, 1949, 41, 119-124.
- 18 BARRON (G.) et KALNITSKY (G.). — The inhibition of succinoxidase by heavy metals and its reactivation with dithiols. *Biochem. J.*, 1947, 41, 346-351.
- 19 BAUMANN (E.). — Experimentelle Thalliumeffekte an Ratten, Mäuse (Ein Betrag zur karyoclastischen Giftwirkung). *Acta Radiol.* (Stockh.), 1930, 11, 425-443.
- 20 BENCE-JONES (M.). — Vitesse de passage dans les tissus animaux de divers sels, surtout alcalins. *J. Pharm. et de Chimie*, 1869, 10, 261-265.
- 21 BERDE (K. V.). — Thallium in der Dermatologie. *Vortz. Arztever Szeged*, 27 mars 1927. Cité par BUSCHKE et PEISER (46).
- 22 BERDE (K. V.). — Über die Beeinflussung der Thalliumepilation durch Hormone bei Ratten. *Dermat. Wschr.*, 1928, 86, 793-798. Cf. également : Über die Beeinflussung der Thalliumepilation durch Hormone bei Ratten. *Magyar. Orv. Arch.*, 1928, 29, 405-410. Cité par BUSCHKE et PEISER (46).
- 23 BERG (R.) et FAHRENKAMP (E. S.). — Spezifische Bestimmung und Trennung des Thalliums mit Thionalid. *Ztschr. Analyt. Chem.*, 1937, 109, 305-315.
- 24 BERNHARDT (R.). — Experimentelles zur Thalliumkahlheit. *Przegl. Dermat.*, 1923, 18, 23. Cité par BUSCHKE et PEISER (46) et HEY-ROTH (123).
- 25 BERTRAND (G.) et MEDIGRECEANU (E.). — Recherches sur la répartition du manganèse dans les organismes animaux. *Bull. Soc. Chim.*, 1912, 11, 857-868. Cf. également : BERTRAND (G.) et CIUREA (V.). — L'étain dans l'organisme des animaux. *C.R. Acad. Sciences*, 1931, 192, 780 et aussi « Le plomb dans l'organisme des animaux ». *C.R. Acad. Sciences*, 1931, 192, 990-992.
- 26 BETTMAN. — Über experimentelle Alopecie. *Verh. 5. Intern. Dermat. Kongr.*, 1904, 2. Cité par BUSCHKE (A.) et PEISER (B.) (46).
- 27 BICKEL (L.) et BUSCHKE (A.). — Thallium und Hypophysen vorderlappen; ihre gegenseitige Beeinflussung der Weissen Mäuse. *Klin. Wschr.*, 1932, 679-682. Cf. également : Beeinflussung des Oestrogenen Funktion bei der Thallium vergifteten und bei der « degenerierten » mäuse durch schwangerenurin und prolan. *Klin. Wschr.*, 1933, 987-989.

- 28 BIETTI (G.). — Sulla possibilita di influenzare mediante vitamine del gruppo B il decorso di alcune forme di cataratta spirimentale con particolare a quella da tallio. *Med Sper. Arch. Ital.*, 1941, 7, 3-4.
- 29 BLISS (C. I.). — The calculation of the dosage-mortality curve. *Ann. Applied Biol.*, 1935, 22, 134-167. Cf. également : The determination of the dosage-mortality curve from small numbers. *Quart. J. Pharm.*, 11, 192-216.
- 30 BODNAR (J.) et TEREŃYL (A.). — Titrimetrische Bestimmung des Thalliums in Zeliopräparaten. *Ztschr. Anal. Chem.*, 1926, 69, 29-36.
- 31 BOGDANOV (S.) et LASKO (N.). — Zur Thallium Behandlung der Pilzerkrankung und zur Bedandlung von Thalliumzwischenfällen mit Natriumthiosulfat. *Vrac Delo* (Russ.), 1928, 11, 304-306. Cités par BUSCHKE et PEISER (46).
- 32 BRACHET (J.). — Etude histochimique des protéines au cours du développement embryonnaire des Poissons, des Amphibiens et des Oiseaux. *Arch. Biol.*, 1940, 51, 167-202.
- 33 BURCHENAL (J. H.), KARNOFSKY (D. A.), SOUTHAM (C. M.), MYERS (W. P.), CRAVER (L. F.), DARGEON (H. W.) et RHOADS (C. P.), cités par KARNOFSKY (D. A.) et coll. (137 bis).
- 34 BURN (J. H.). — *Practical Pharmacology*, p. 25. BLACKWELL. Edit. Oxford 1952.
- 35 BUSCHKE (A.). — Experimenteller Beitrag zur Kenntnis der Alopecie. *Klin. Wschr.*, 1900, 1,235-1.236. Cf. également : Über experimentelle von Alopecie durch Thallium. *Sondebdr. Verh. Dtsch. Dermat. Ges. Breslau*, 1901, p. 108 et aussi : Weitere experimentelle Untersuchungen Über Alopecie und die Lokalisation von Hautkrankheiten. *Klin. Wschr.*, 1903, 888-890.
- 36 BUSCHKE (A.). — Über die antihydrotische Wirkung des Thalliums; Bemerkung zu dem Aufsatz von SCHOEN : Über schweissshemmende Mittel. *Klin. Wschr.*, 1923, p. 1.698.
- 37 BUSCHKE (A.). — Über gewerbliche Thalliumvergiftungen. *Med. Klin.*, 1928, 11, 1.042-1.044. Cf. également : GINSBERG (S.) et BUSCHKE (A.). — Über die Augenveränderungen bei nach Thalliumfütterung (Katarakt und Iritis) und ihre Beziehungen zum Endokrinen System. *Klin. Mbl. Augenh.*, 1923, 385-399.
- 38 BUSCHKE (A.). — Thalliumwirkung bei Alopecia areata eines kleinkindes. *Dermat. Ges. Sitz.*, 1926, 23. Cf. également : Versuch der Thallium Behandlung einer Therapieresistenten Alopecia areata. *Dermat. Ges. Sitzg.*, Berlin, nov. 1926. Cité par BUSCHKE et PEISER (46).
- 39 BUSCHKE (A.). — Über experimentelle und klinische Versuche zur Entgiftung des Thalliums durch Natriumthiosulfat. *Dermat. Wochsch.*, 1928, 87, 18-33.
- 39 bis BUSCHKE (A.). — Über die Behandlung des Diabetes mellitus mit thallium. *Med. Welt*, 1933, 7, 558. Cf. également : GNADT (O. A. F.). — Über Insulin und andere antidiabetisch wirkende Stoffe und Zubereitungen. *Pharmazie*, 1946, 1, p. 105-107.
- 40 BUSCHKE (A.), CHRISTELLER (E.) et LOEWENSTEIN (L.). — Schädelknochenveränderungen be experimenteller chronischer Thalliumvergiftung. *Klin. Wschr.*, 1927, 1.088-1.089.

- 41 BUSCHKE (A.) et JACOBSON (F.). — Untersuchungen über Thalliumwirkung. *Dtsch. Med. Wschr.*, 1922, 48, 859-860.
- 43 BUSCHKE (A.), KLOPSTOCK (E.) et PEISER (B.). — Biologisch chemische Untersuchungen bei experimentelle Rattenrachitis. *Med. Klin.*, 1924, 20, 345-346.
- 44 BUSCHKE (A.), LOEWENSTEIN (L.) et JOEL (W.). — Die spezifischen und unspezifischen Wirkungen des Thalliums. *Med. Klin.*, 1929, 25, 462-463.
- 45 BUSCHKE (A.) et MARKUS (A.). — Untersuchungen über die Beziehungen des Thalliums zum Lipoidstoffwechsel und zum Gewebe. *Klin. Wschr.*, 1929, 1, 122-123.
- 46 BUSCHKE (A.) et PEISER (B.). — Die biologischen Wirkungen und die praktische Bedeutung des Thalliums. *Ergebnisse der Allgemeinen Pathologie*, 1931, 25, 1-57.
- 47 BUSCHKE (A.) et PEISER (B.). — Ergebnisse der Thalliumforschung und ihre praktische Bedeutung. *Klin. Wschr.*, 1932, 1.249-1.251 et 1.289-1.292.
- 48 BUSCHKE (A.) et PEISER (B.). — Über die biologischen Wirkungen und die praktisch-medizinische und soziale Bedeutung des Thalliums. *Dermat. Wschr.*, 1938, 77, 186-222.
- 49 BUSCHKE (A.) et PEISER (B.). — Biologische und klinische Ausblicke der neueren Thalliumforschung mit besonderer Beziehung zu den Haarpilz-krankheiten. *Mycopathologica*, 1939, 204-211.
- 50 BUSCHKE (A.) et PEISER (B.). — Die Wirkung des Thalliums auf das endokrine System. *Klin. Wschr.*, 1922, p. 995.
- 51 BUSCHKE (A.) et PEISER (B.). — Experimentelle Beobachtungen über Beeinflussung des endokrinen Systems durch Thallium. *Med. Klin.*, 1922, 18, 731-732.
- 52 BUSCHKE (A.) et PEISER (B.). — Weitere experimentelle Ergebnisse über endokrine Störungen durch Thallium (versuche an Kaulquappen). *Klin. Wschr.*, 1922, 2.182-2.184.
- 53 BUSCHKE (A.) et PEISER (B.). — Epithelwucherungen am Vormagen der Ratten durch experimentelle Thallium Wirkung. *Ztschr. Krebsf.*, 1923, 21, 11-18.
- 54 BUSCHKE (A.) et PEISER (B.). — Schleimhaut und Knochenveränderungen bei Ratten durch Thalliumwirkung. *Arch. Dermat.*, 1924, 145, 192-197 et 198-199. Cf. également : Experimentelle Erzeugung rachitisähnlicher Knochenveränderungen und ihre Deutung im Sinne einer Organsystemerkrankung. *Klin. Wschr.*, 1924, 523-525.
- 54 bis BUSCHKE (A.) et PEISER (B.). — Versuche zur Entgiftung des Thalliums. *Klin. Wschr.*, 1925, 2, 444.
- 55 BUSCHKE (A.) et PEISER (B.). — Dell'azione biologica dell'acetato di tallio. *Gionn. Ital. Dermat.*, 1929, 70, 585-591.
- 56 BUSCHKE (A.) PEISER (B.), SPANIER (F.), PLEGER (W.) et OLLENDORFF (H.). — Thallium und Thymus. *Klin. Wschr.* 1933, p. 311.
- 57 BUSCHKE (A.), ZONDEK (B.) et BERMAN (L.). — Der hemmende Einfluss des Thalliums auf den Brunstzyklus der Maus. *Klin. Wschr.*, 1927, p. 683-685.
- 58 BUTCHER (E. O.). — The hair cycles in the albino Rat. *The anatomical record*, 1934, 61, 5-14.

- 59 CALUZZI (N.). — Il tallio quale epilatorio nelle tigne del cuoio capelluto. *Il Dermosifil*, 1929, 4, 114-125.
- 60 CARNOT (P.) et MAY (R.M.). — La régénération du rein chez le rat, étudiée au moyen de la colchicine. *C.R. Soc. Biol.*, 1938, 128, 641-643.
- 61 CARNOT (P.) et LELIÈVRE (A.). — Sur l'activité néphropoïétique du sang et du rein au cours des régénérations rénales. *C.R. Acad. Sciences*, 1907, 114, 718-720. Cf. également : CARNOT (P.). — Sur l'hypertrophie compensatrice du rein après néphrectomie unilatérale. *C.R. Soc. Biol.*, 1913, 74, 1.086-1.088.
- 62 CHALKLEY (H.W.). — The chemistry of cell division VII. The distribution of sulfydryl in *Amoeba proteus* in interkinesis and mitosis as shown by the nitroprusside test. *Protoplasma*, 1937, 28, 489-497.
- 63 CHAMPOUGNY (J.). — La désaturase des acides gras supérieurs. *Thèse Doct. es-sciences naturelles*, Paris 1947. Cf. également : CHAMPOUGNY (J.) et LE BRETON (T.). — Recherches sur la déshydrogénase des acides gras supérieurs. Obtention quantitative de l'enzyme à partir du foie. *C.R. Soc. Biol.*, 1945, 139, 919-921.
- 64 CHANG (H. C.). — On the site of action of thallium. *Chin. J. Physiol.*, 1931, 5, 79-82.
- 65 CHRÉTIEN (A.) et LONGI (Y.). — Méthode de dosage rapide et précise du thallium : 1) Le problème du dosage du thallium. *Bull. Soc. Chim.*, 1944, 11, 241-245.
- 66 COMBEMALE (V.). — L'acétate de thallium contre les sueurs nocturnes des phtisiques. *Bull. Acad. Med., Paris* 1898, 29, 192. Cf. également : *Echo Med. du Nord*, 1898, 2, 100.
- 67 COOPER (Z. K.) et ENGMAN (M.F.). — A study of the stimulating effect of small doses of thallium acetate on the rate of growth of hair in the albino Rat. *Arch. Dermat., Syphil.*, 1931, 23, 1.031-1.040.
- 68 CORTELLA (E.). —
a) Ricerche sulle alterazioni del sistema nervoso centrale nell'intossicazione da acetato di tallio. *I. Giorn. Ital. Dermat.*, 1928, 69, 1.167-1.176.
b) Nuovo contributo alle ricerche sulle alterazioni del sistema nervoso centrale nell'intossicazione da acetato di tallio. *II. Giorn. Ital. Dermat.*, 1928, 69, 1.597 bis-1.602.
c) I processi deidrogenativi in alcuni di ratti intossicati con acetato di tallio. *Il Dermosifil*, 1929, 4, 360-367.
d) Nuovo ricerche sulle alterazioni del sistema nervoso centrale nella intossicazione da acetato di tallio. III. Le alterazioni delle fibre del encefalo, delle fibre e delle cellule del midollo spinale. *Giorn. Ital. Dermat.*, 1930, 71, 1.661-1.672.
- 69 COURRIER (R.), HOREAU (A.), MAROIS (M.) et MOREL (F.). — Etude quantitative de la pénétration de la radiothyroxine dans les cellules hypophysaires. *C.R. Soc. Biol.*, 1949, 143, 935-937.
- 70 COURTOIS (J.). — Recherches sur les phosphatases végétales. *Thèse Doct. ès Sciences physiques*. Paris, 1938. Ed. M. Declume, Lons-le-Saunier.
- 71 COX (A. J.) et BODGERSON (E. B.). — Action of thallium in experimental animals. *Princ. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1934-1935, 32, 635-655.

- 72 CROOKES (W.). — On the existence of a new-element, probably of the sulphur group. *Chemical News.*, 1861, 3, 193-195.
- 73 CROOKES (W.). — Further remarks on the supposed new metalloid. *Chemical News*, 1861, 3, 303.
- 74 CROOKES (W.). — Analytical notes on thallium; separation of thallium from bismuth. *Chemical News*, 1863, 7, 109.
- 75 CURCI (A.). — Ricerche sperimentale sull'azione biologica del tallio. *Annali di Chim. farmacol.*, Milan 1895, 12, 181 et 1896, 13, 395, 441 et 481. Cité d'après HEYROTH (123) et d'après VUAILLE (252).
- 76 DAL COLLO (P. G.). — Lesioni renali nell'avvelenamento acuto da tallio. *Sperimentale*, 1924, 78, 519-526. Cf. également p. 735-768.
- 77 DAVIES (J. H.). — Thallium acetate. *Brit. Med. J.*, 1927, 2, 79.
- 78 DEL CASTILLO-NICOLAU (J.), HUFSCHMIDT (H. J.) et KONECCI (G. B.). — Zur frage des Schvermetallwirkung am Froschventrikel. *Experientia*, 1951, 7, 153-154.
- 79 DEL CASTILLO-NICOLAU (J.). — Action des intoxications par le fluor ou le thallium sur le cycle œstral du Rat blanc. *C.R. Soc. Biol.*, 1928, 99, 1.405.
- 79 bis DELL'ACQUA (G.). — Uber einen fall von thalliumvergiftung mit trophischen störungen der Nägel. *Med. Klinik.*, 1943, n° 31-32, 558-560.
- 80 DENIGES (G.). — Application et extension aux alcaloïdes morphiniques et à l'adrénaline de la réaction apomorphinique de GRIMBERT-LECIÈRE. — *Bull. Soc. Pharm. Bordeaux*, 1918, 56, 185-188. Cf. également : *J. de Pharm. et de Chim.*, 1919, 19, 49.
- 81 DEYSSON (G.). — Contribution à l'étude du syndrome mitoclasique. *Thèse Doct. en Pharmacie*, Paris, 1948. Ed. Centre de Documentation Universitaire, 5, pl. de la Sorbonne, Paris (5°).
- 82 DIXON (W. E.). — Thallium. *Proc. Roy. Soc. Med.*, 1927, 20, 1.197-1.200.
- 83 DIXON (W. E.). — Manometric methods. *University Press*, Cambridge, 2° Edit., 1943.
- 84 DIXON (M.) et NEEDHAM (D. M.). — Biochemical research on chemical warfare agents. *Nature*, 1946, 158, 432-438.
- 85 DOWLING (G. B.). — Ringworm of the scalp treated by thallium acetate epilation. *Proc. Roy. Soc. Med.*, 1927, 20, 71-72. Cf. également : *Brit. Med. J.*, 1927, 2, 261-263.
- 86 DOWLING (G. B.). — Ringworm of the scalp treated by thallium epilation; with notes of two cases. *West. Lond. Med. J.*, 1927, 32, 143-147.
- 86 bis DRY. — *J. Genetics*, 1928, 20, 131. Cité par THYRESSON (235).
- 87 DUMAS (J. B.). — Rapport sur un mémoire de LAMY (A.) relatif au thallium. *C.R. Acad. Sciences*, 1862, 55, 866-872.
- 88 DUSTIN (P.). — Some new aspects of mitotic poisoning. *Nature*, 1947, 159, 794-797.
- 89 EHRHARDT (K.). — Der einfluss mutterlicher Thalliumvergiftung auf die nachkommenschaft. *Klin. Wschr.*, 1927, 1.374-1.375.
- 90 EMARA IM.) et SOLIMAN (M. A.). — The distribution of ingested thallium in the tissues of animals. *J. Roy. Egyptian Med. Assoc.*, 1950, 33, 1-15.

- 91 FABRE (R.) et PETIT (G.). — Microdosage spectrographique du plomb sanguin durant l'intoxication saturnine. *Arch. Mal. Prof.*, 1942, 4, 120-131.
- 92 FABRE (R.). — De l'intérêt de l'étude de la localisation endocrinienne des substances toxiques. *Bull. Acad. Méd.*, 1939, 121, 544. Cf. également : *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1939, 21, 959-964.
- 93 FANTON (E.). — Recerche sperimentali con l'acetato di tallio sui conigli. *Clin. pediatr.*, 1927, 9, 483-509.
- 94 FARRIS (E. J.) et GRIFFITH (J. Q.). — The Rat. *Ed. Lippincott Cy*, Londres 1949.
- 95 FIOCCO (G. B.). — Tallio ed alopecia areata. 2° Congrès sez. *Dermat. Venise et Trieste*, 1925. *Giorn. Ital. Dermat.*, 1925, 66, 1.287-1.288. Cité par BUSCHKE et PEISER (46).
- 96 FIOCCO (G. B.). — Nuove ricerche intorno all' azione depilatoria del tallio e suo uso pratico nella cura delle tigne. *Soc. Ital. Dermat.*, Padoue, 1924. *Giorn. Ital. Dermat.*, 1925, 66, 369-385. Cité par BUSCHKE et PEISER (46).
- 97 FLAMM (P.). — Variazione della formula leucocitaria nei bambini tignosi e tricotitici trattati con acetato di tallio. Azione tel tallio sulle ghiandole endocrine. *Biochem e Ter. sperimica*, 1926, 13, 27. Cité par BUSCHKE et PEISER (46).
- 98 FLESCH (P.) et GOLDSTONE (S. B.). — Effect of thallium on sulphhydryl compounds *in vitro*. *J. Invest. Dermat.*, 1950, 15, 345-347.
- 99 FREUND (H.). — Alopecia areata mit thallium behandelt. *Dermat. Ges. Sitzg.*, Berlin, 1930. Cité par BUSCHKE et PEISER (46).
- 100 FREY (J.) et SCHLECHTER (M.). — Experimentelle untersuchungen über die ausscheidungsgrösse des thalliums in verschiedenen Körperflüssigkeiten. *Arch. Exper. Pathol. Pharmak.* 1939, 193, 530-538. Cf. également : SCHLECHTER (M.). — Diss. Med. Klinik. Freiburg. Cité par PREUSS (189).
- 101 FRIDLI (R.). — Fatal thallium poisoning and determination of thallium in cadavers as thalious iodide. *Berg. Ungar. pharm. Ges.*, 1928, 4, 43-49, d'après *Chem. Abstr.*, 1929, 23, 1840.
- 102 FRIDLI (R.). — Über die iodometrische bestimmung des thalliums auch in gewenwart von ferri-eisen. Seine bestimmung in leichen teilen. *Dtsch. Z. Gericht. Med.*, 1930, 15, 478-488.
- 103 FURMANSKI (A. R.). — B.A.L. therapy of severe peripheral neuropathies. *Arch. Neurol. Psychiatr.*, 1948, 60, 270-278.
- 104 GELSI (R.). — Etude toxicologique du thallium. *Thèse Doct. en Pharm.* Alger 1939, Edit. A. IMBERT.
- 105 GERLACH (Wa). — et SCHWEIZER (E.). — Die chemische emissions-spektralanalyse. Leipzig, 1930 et GERLACH (Wa) et GERLACH (We). II Teil Leipzig 1933. Cf. également PIERCE (W.C.) et NACHTRIEB (N.H.) — Photometry in spectrochemical analysis *Ind. Eng. Chem. Anal. Edit.*, 1941, 13, 774-781.
- 106 GERLACH (Wa), ROLLWAGEN (M.) et INTONTI (R.). — Fortschritte in der spektranalytischen untersuchungsteknik medizinischer präparate. *Virchows. Arch.* 1938, 301, 588-601.

- 107 GETTLER (A.O.) et WEISS (L.). — a) Thallium poisoning I. The detection of thallium in biological material. *Amer. J. Clin. Pathol.*, 1943, 13, 322-326. b) II) The quantitative determination of thallium in biological material. *Ibid.*, 1943, 13, 367-368 et c) III. Clinical toxicology of thallium. *Ibid.*, 1943, 13, 422-429.
- 108 GINSBURG (H.M.) et NIXON (C.E.). — Thallium poisoning. *J. Amer. Med. Assoc.*, 1932, 98, 1076-1077.
- 109 GIOVANNINI (S.). — Fälle von Alopecie nach dem gebrauch von thalliumacetat. *Dermat. Ztschr.*, 1899, 6, 695, et *Giorn. Ital. Mal. Vener. Pelle*, 1899. Cette dernière référence citée par BUSCHKE et PEISER (46).
- 110 GIROT (L.) et M^{me} BRAUN (S.). — Un cas de névrite optique par intoxication à l'acétate de thallium. *Rev. Neur.*, 1929, 1, 244-245.
- 111 GORONCY et BERG (R.). — Vergiftung durch thallium. *Dtsch. Ztschr. Gericht. Med.*, 1933, 20, 215-236.
- 112 GRANIER-DOYEUX (M.), SANABRIA (A.) et HÖLZ (S.). — Quelques observations sur l'action pharmacodynamique de la cystéine. *Produits Pharm.*, 1949, 4, 255-261.
- 113 GREVING (R.) et GAGEL (O.). — Über thalliumvergiftung bei mensch und tier. *Arztl. Bezirksver Erlangen. Sitzg de 1927. Münch Med. Wschr.*, 1928, 75, 283, cités par BUSCHKE et PEISER (46).
- 114 GREVING (R.) et GAGEL (O.). — Polyneuritis nach akuter thalliumvergiftung. *Klin. Wschr.*, 1928, 7, 1.323-1.325.
- 115 GROSS (P.), RUNNE (E.) et WILSON (J.W.). — Studies on the effect of thallium poisoning of the rat. The influence of cystine and methionine on alopecia and survival periods *J. Invest. Dermat.*, 1948, 10, 119-134.
- 116 GUILLOT (M.). — Sur un dispositif expérimental pour le dosage spectrographique de traces de métaux en solution aqueuse. *Bull. Sc. Pharmacol.*, 1940, 47, 230-240.
- 117 HADDOCK (L.A.). — Determination of traces of thallium in the presence of other metals. *Analyst.*, 1935, 60, 394-399.
- 118 HARTNACK (H.). — Thallium als gift und arznei. *Berl. Tierarzst. Wschr.*, 1925, 41, 49-51.
- 119 HASLER (M.F.) et HARVEY (E.). — Quantitative spectrochemical method for zinc die castings analysis. *Ind. Eng. Chem. Anal. Edit.*, 1941, 13, 540-544.
- 120 HECKE (F.). — Die thalliumvergiftung und ihre histologischen veränderungen bei ratten. *Virchows. Arch.* 1928, 269, 28-44.
- 121 HELFERICH (B.) et STETTER (H.). — Zur kenntnis der kartoffelphosphatase. *Bioch. Ztschr.*, 1948, 560, 191-201.
- 122 HESSE (E.). — Article sur le thallium dans HEFTER (A.) Handbuch der experimentellen pharmacologie; 1934, 3, 2177-2186. Edit. Von Julius, Berlin.
- 123 HEYROTH (F.F.). — Thallium — A review and summary of medical literature. Public Health reports, 1947, Suppl. n° 197.
- 124 HOFMAN (P.B.). — The dependence of the pilotropic and toxic action of thallium on the diet. *Arch. Int. Pharm. Therap.*, 1936, 53, 239-247.

- 125 HONERJAGER (M.) et KAISER (H.). — Berücksichtigung des untergrundes bei der messung von intensitäts verhältnissen. *Spectrochimica Acta*, 1944, 2, 396-416.
- 126 HUCHARD (H.M.). — Sur un mémoire de M. le D^r COMBEMALE, Professeur de Clinique médicale à la Faculté de Lille, relatif à l'acétate de thallium contre les sueurs nocturnales des phthisiques. *Bull. Acad. Méd. Paris*, 1898, 39, 572-573.
- 127 HUERRE (R.). — Des dangers des pommades à l'acétate de thallium. *J. Pharm. et de Chimie*, 1929, 10, 505-508.
- 128 HUXLEY (J.S.) et CURTIS (F.R.). — Note on the relation between thallium salts and the rate of amphibian metamorphosis. *Biochem. J.*, 1928, 22, 63-66.
- 129 HYKES (O.V.) et DIAKOV (F.A.). — Antagonistic effect of iodides in baldness and toxicity due to thallium acetate. *Nature*, 1936, 137, 871. Cf. également *Nature*, 1935, 136, 685.
- 130 ILJIN (N. A.) et GOLYSHEVA (M. G.). — Identical effects with hypodermic, oral, local or intraveinuous administration of a pharmacon (experiments with thallium). *Arch. Int. Pharmac. Therap.*, 1938, 60, 377-394.
- 131 ILJIN (N. A.), HOFMAN (P.), MELNIKOV (N. N.) et AVETISIAN (A. M.). — Morphogenetic and toxic activity of monovalent and trivalent thallium compounds. *Arch. Int. Pharmac. Therap.* 1938, 58, 371-403.
- 132 M^{lle} JACOB (A.). — Travail en cours de rédaction.
- 132 bis JACQUOT (R.). — Formation de la fourrure et du plumage. Mécanisme et métabolisme. *Bull. Soc. Hyg. Alim.*, 1937, 25, 78-89.
- 133 JANSCH (H.) et MAYER (E.X.). — Zum nachweis und zur bestimmung von thallium in leichenteilen auf chemischen und spektralanalytischen wege. *Microchemie*, 1950, 35, 310-319.
- 134 JEANSELME (E.). — Sur le mécanisme de l'alopecie produite par l'acétate de thallium. *Ann. Dermat. Syphil.*, 1898, 9, 999-1002.
- 135 JUI WU MU et CH'UANK'UEI HU. — Effect of thallium acetate on the basal metabolism of rats. *Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med.*, 1929-1930, 27, 251-252.
- 136 KAMERMAN (P.A.E.). — Toxicological determination of thallium. *J.S. African Chem. Inst.*, 1944, 27, 24-24.
- 137 KAPS (L.). — Kriminelle tödliche subakute thalliumvergiftung. *Wien. Klin. Wschr.*, 1927, 40, 967-970.
- 137 bis KARNOFSKY (D. A.), RIDGWAY (L. P.) et PATTERSON (P. A.). — « Production of achondroplasia in the chick embryo with thallium »; *Proceed Soc. Exp. Biol. a. Med.*, 1950, 73, 255-259.
- 138 KAYSER (C.). — Echanges respiratoires des hibernants réveillés. *Ann. Physiol. et Physique Biol.*, 1939, 15, 1087-1219.
- 139 KECKER (L.). — Toxicological investigation of thallium. *Rev. Facultad Cienc. Quim.*, 1945, 20, 109-120, d'après *Chem. Abst.*, 1948, 3, 487 b.
- 140 KEILIN (D.) et HARTREE (E. F.). — Preparation of pure cytochrom C from heart muscle and some of its properties. *Proc. Roy. Soc. (London) Ser. B.*, 1937, et Purification and properties of cytochrom C. *Biochem. J.*, 1945, 39, 289-292.

- 141 KEILIN (D.) et HARTREE (E. F.). — Activity of the cytochrom system in heart muscle preparations. *Biochem. J.*, 1947, 41, 500-502.
- 142 KLUGE (M.). — *Ztschr. unters. Lebensmitt.*, 1938, 76, 156. Cité par MILAD et MANGOURI (169).
- 143 KOCH (F. C.), OTWAY (D.) et MUNSON (P. L.). — Antagonism of oestrogens by testosterone propionate in hypophysectomized female rats. *Endocrinology.*, 1950, 47, 73-74.
- 144 KONIGSBAUER (H.). — Experimenteller Beitrag zum Mechanismus der thallium epilation bei der weissen maus. *Arch. für Dermat. Syphil.*, 1950, 190, 1-16.
- 145 KOYANAGI (S.). — *Nagasaki igakkaï (Jap.)*, 1930, 8, p. 676-685 et 688-693. Cité par BUSCHKE et PEISER (46).
- 146 KOYANAGI (S.). — *Fol. Jap. Pharmacol.*, 1930, 11, 14-15 et 202-213. Cité par BUSCHKE et PEISER (46).
- 147 LAMY (A.). — De l'existence d'un nouveau métal : le thallium. *C.R. Acad. des Sciences*, 1862, 54, 1255-1258.
- 148 LAMY (A.). — Nouvelles observations sur le thallium. *C.R. Acad. Sciences*, 1862, 55, 836-840.
- 149 LAMY (A.). — De l'existence d'un nouveau métal : le thallium. *Ann. de Chimie et de Physique*, 1863, 67, 406-410.
- 150 LAMY (A.). — Sur les effets toxiques du thallium. *C.R. Acad. Sciences*, 1863, 57, 442-445. Cf. également *J. Pharm. et de Chimie*, 1863, 44, 285-288.
- 151 LANGENDORFF (O.). — Untersuchungen am überlebenden Säugetierherzen. *Arch. f. die Ges. Physiol.*, 1895, 61, 291.
- 152 LANSBURY (J.). — *M. Clin. North. America*, 1933, 16, 1409. Cité par HEYROTH (123).
- 152 bis LAPIERRE (S.) et M^{me} DEMEY-PONSART (E.). — « Elimination de l'acétate de thallium. Action du B.A.L. ». *Ann. Dermat. Syphil.*, 1952, 79, p. 137-148.
- 153 LASSALLE (H.). — Sur une méthode d'évaluation de l'excitabilité neuro-musculaire. Discussion théorique. *C.R. Soc. Biol.*, 1928, 98, 273-276.
- 154 LEIGHEB (V.). — Ricerche sperimentali sulla intossicazione da tallio. 24. *Riun. Soc. Ital. Dermat. Rome*, 1928, *Giorn. Ital. Dermat.*, 1928, 69, 960-982. Cité par BUSCHKE et PEISER (46).
- 155 LEVAN (A.). — Cytological reaction induced by inorganic salts solutions. *Nature*, 1945, 156, 751-752.
- 156 LEVKOVITCH (L. I.). — Dependence of pilotropic and toxic action of thallium on post-treatment starvation. *Arch. Int. Pharm. Therap.*, 1937, 55, 1-8.
- 157 LUTZ (G.). — Die giftigkeit der thalloverbindungen. *Zbl. Gewerbehyg.*, 1928, 5, 172-174.
- 157 bis LYNCH (G. R.) et SCOVELL (M. S.). — Toxicology of thallium. *The Lancet*, 1930, 2, 1340.
- 158 MACCARI (F.). — Sull'azione stimolante di piccole dosi di tallio sull'accrescimento dei peli. 5 *Riun. Soc. Ital. Dermat. sez. tosc-umbra, Florence*, nov. 1928, *Giorn. Ital. Dermat.*, 1929, 70, 166. Cité par BUSCHKE et PEISER (46).

- 159 MAHADEVAN (V.). — Contribution à l'étude de la régénération de la fourrure et de la composition des poils du rat blanc : influence des amino-acides et des iodocaséines. Dédutions au problème de la laine. *Thèse Doctorat ès Sciences*, Paris, 1950. Laboratoire de Biochimie de la Nutrition, C.N.R.S., Bellevue (Seine-et-Oise).
- 160 MAHONEY (W.). — Retrobulbar neuritis due to thallium poisoning from depilatory cream. *J. Amer. Med. Assoc.* 1932, 98, 618-620.
- 160 bis MARSTON (H. R.) et PIERCE (A. W.). — The effects following thyroidectomy in merino sheep. *Austr. J. Exp. Biol. Med. Sci.*, 1932, 10, 203-213.
- 161 MAMOLI (L.). — Avvelenamento cronico da tallio ed alterazione oculari. *Sperimentale*, 1926, 80, 229.
- 162 MAMOLI (L.). — Su alcune alterazioni istologiche nell'avvelnamento sperimentale per sali di tallio. *Policlinico*, 1925, 17, 605.. D'après E. PETRI (182).
- 163 MANNKOPFF (R.) et PETERS (C.). — Uber quantitative spektralanalyse mit hilfe der negativen glimmschicht in lichtbogen. *Ztschr. Phys.*, 1931, 70, 444-453.
MANNKOPFF (R.). — *Ztschr. Phys.* 1932, 76, 396-406 et STROCK (L. W.). — Spectrum analysis with the carbon arc cathod layer. A. HILGER, Edit. Londres, 1936.
- 164 MATTEUCCI (E.). — Sulle lesioni articolari da acetato di tallio. *Rinasc. Med.*, 1927, 4, 401-402.
- 165 MAURO (V.). — Il tallismo: sulle alterazioni anatomico-patologiche nella intossicazione da carbonate di tallio. *Folia Medica*, 1939, 25, 1064-1078.
- 166 MAZZEI (E. S.) et SCHAPOSNICK (F.). — Talitoxicosis subaguda tratamiento con B. A. L. *Rev. Assoc. Med. Argent.*, 1949, 65, 541-544. Cf. également : Subacute poisoning by thallium treated with B. A. L. *Prensa Med. Argent.* 1949, 36, 1967-1972 et aussi: Subacute poisoning by thallium treated with B. A. L.; *Brit. Med. J.*, 1949, 2, 791-792.
- 167 MENDEL (B.) et RUDNEY (H.). — Studies on cholinesterase; 1°) Cholinesterase and pseudo-cholinesterase. *Biochem. J.*, 1943, 137, 59-63.
- 168 MEZZADRA (G.). — *Med. Exper.*, 1945, 16, 113-128, cité par KONIGSBAUER (144).
- 169 MILAD (L.) et MANGOURI (H. A.). — A micromethod for the determination of thallium and its application in medico-legal cases. *Quarterly J. and Year Book of Pharmacy*, 1948, 21, 151-154.
- 170 MOESCHLIN (S.), ZOLLINGER (H.), LUTHY (F.). — Beitrag zur klinik und pathologie der thalliumvergiftung. *Deutsch. Arch. Klin. Med.*, 1942, 189, 181-213.
- 171 MUNCH (J. C.). — The toxicity of thallium sulfate. *J. Amer. Pharm. Assoc.*, 1928, 17, 1086-1094.
- 172 MUNCH (J. C.), GINSBURG (H. M.) et NIXON (C. R.). — Thallotoxicosis outbreak in California. *J. Amer. Med. Assoc.*, 1933, 100 B, 1315-1319.
- 173 M^{me} NEVEU (N.). — Sur le dosage spectrographique du thallium dans les tissus animaux. *Ann. Pharm. Franç.*, 1950, 8, 214-216.
- 174 NOBL (G.). — *Verh. Wien. Dermat. Ges.* Juin 1905, *Ref Arch. Dermat.*, 1905, 78, cité par BUSCHKE et PEISER (46).
- 175 OLIVIER (H. R.). — L'intoxication chronique par l'acétate de thallium. *C. R. Soc. Biol.*, 1927, 96, 163-166.

- 176 OLMER (D.) et TIAN (A.). — Intoxication par l'acétate de thallium. Présence de thallium dans le liquide céphalo-rachidien. *C.R. Soc. Biol.*, 1908, 65, 742-744.
- 177 ORMEROD (M.J.). — Pharmacological and toxicological aspects of thallium. *Canad. Med. Assoc. J.*, 1928, 19, 663-665.
- 178 PARDO-CASTELLO (V.), MESTRE (J.J.) et ENRIQUE RIO. — Tinea of the scalp. Treatment with thallium salts. *Arch. Dermat.*, 1929, 19, 409-424.
- 179 PAULET (M.). — Expériences sur l'action physiologique des sels de thallium. *C.R. Acad. Sciences*, 1863, 57, 494-495.
- 180 PERCIVAL (G.H.). — The treatment of ringworm of the scalp with thallium acetate. *Brit. J. Dermat.*, 1930, 42, 59-69.
- 181 PETER (G.). — Die epilation mit thallium acetic oxydulat. *Arch. Dermat.*, 1926, 150, 438-450. Cf. également Epilationen bei trichophytisch und anderseitig mikrobiell erkrankten mittels Essigsäuren thalliumprotoxyd. *Congrès des Dermatologistes de langue française, Bruxelles*, 1926, 25-28. Ref. *Zb. Haut. Krkh.*, 1926, 21, 804, cette publication citée par BUSCHKE et PEISER (46).
- 182 PETRI (E.). — Pathologische anatomie und histologie der vergiftungen. (Voir article « Thallium », p. 63-66), *Edit. Julius Springer*, Berlin, 1930.
- 183 PHILIPPOW (A.). — Die polarographische thalliumbestimmung in knochen. *Dtsch. Ztschr. ges. gericht. Med.* 1944, 38, 2037.
- 184 POHLMANN (A.). — Beiträge zur ätiologie der alopecia areata mit experimentellen untersuchungen über die thallium alopecie. *Arch. Dermat. Syphil.*, 1913, 114, 633-690.
- 185 PONSARD (E.) (M^{me}). — Toxicologie du thallium. *J. Pharm. de Belgique*, 1950, 5, 232-238.
- 186 POTTER (V.R.) et ELVEHJEM (C.A.). — A modified method for the study of tissue oxydations. *J. Biol. Chem.*, 1936, 114, 495-504.
- 187 POZZI (S.) et COURTADE (A.). — Note sur le traitement de la syphilis par le thallium. *Gaz. Méd. de Paris*, 1884, 55, 147-150.
- 188 PRAT. BABICKA et POLIVKOVA. — *Publ. Univers. Charles Prague*, 1932, n° 121, cités par PHILIPPOW (183).
- 189 PREUSS (E.). — Zum spektralanalytischen nachweis von thallium. *Biochem. Ztschr.*, 1950, 320, 258-268.
- 190 PRICK (J.J.G.), MULLER (L.) et SCHMITT (W.G.S.). — Thallium poisoning. *Folia Psychiatrica Neurologica et Neurochirurgica Neerlandica*, 1949, 52, 95-114.
- 191 PRIETO (J. G.). — Über die behauptete alopecierende wirkung der thalliumsalze bei lokaler anwendung. *Span Akad. Dermat. Madrid*, Juin 1927, *Actas dermosifiliogr.*, 1927, 19, 490-491. Cité par BUSCHKE et PEISER (46) et par HEYROTH (123).
- 192 QUEVAUVILLER (A.). — L'excitabilité du nerf moteur au courant galvanique. *Thèse Doctorat en Pharmacie*, Paris 1938, JOUVE, Edit.
- 193 QUEVAUVILLER (A.). — Anesthésiques locaux et excitabilité du nerf isolé. *Anesthésie et Analgésie*, 1951, 8, 587-600.
- 194 RAMON (L.). — Problème diagnostique difficile. *Presse Médicale*, 1929, p. 691.

- 195 RAPKINE (L.). — Sur les processus chimiques au cours de la division cellulaire. *Ann. Physiol. et physicochim. Biol.* 1931, 7, 382-418.
- 196 REDLICH (F.). — Ein Fall von akuter thalliumvergiftung. *Wien. Klin. Wschr.*, 1927, 40, 694-695.
- 197 REITH (J. F.) et GERRITSMAN (K. W.). — Combined microgravimetric and titrimetric determination of thallium in toxicological material. *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas*, 1946, 65, 770-780.
- 198 RICHET (C.). — De la toxicité du thallium. *C.R. Soc. Biol.*, 1899, 5, 252-253.
- 199 RICHET (C.). — Kératites dans l'intoxication par le plomb et par le thallium. *C.R. Soc. Biol.*, 1899, 5, 253-255.
- 200 ROCHE (J.), NGUYEN VAN THOAI et SARTORI (L.). — Isolement et cristallisation de la phosphatase alcaline du rein. (Phosphomonoestérase). *C.R. Soc. Biol.*, 1944, 138, 47-48.
- 201 ROGER (H.) et BOUDOURESQUES (J.). — La polynévrite thallique. *Concours médical*, 1949, 71, 1533-1534.
- 202 ROGER (H.) et BOUDOURESQUES (J.). — Troubles psychiques et intoxication au thallium. *Ann. Med. Psych.*, 1949, 1, 287-289.
- 203 ROMINGER, MEYER et BUMSKOV. — *Ztschr. Exper. Med.*, 1931, 78, 272; cités par HEYROTH (123).
- 204 ROSENTHALER (L.). — Über die thalliumverbindungen einiger phenole. *Pharmaceutica acta helvetica*, 1942, 17, 195.
- 205 RUBE et HENDRICKS. — Gewerbliche thalliumvergiftung; *Med. Welt.*, 1927, 733; cités par BUSCHKE et PEISER (46) et HEYROTH (123).
- 206 RUSSANOV (A.K.). — Visuelle spektralmethode zur quantitative analyse von lösungen; *Ztschr. Anal. Chem.* 1934, 98, 335-342.
- 207 SABOURAUD (R.). — Entretiens dermatologiques, Paris 1913, p. 431-434.
- 208 SANNICANDRO (G.). — Note istologica sull'alopecia da tallio. *Il dermosifilogr.*, 1929, 4, 348-359.
- 209 SAPIENZA (S.). — Ricerche farmacologiche sul tallio. Il antidotismo tia tiosolfato di sodio ed acetato talloco. *Arch. Ital. Sci. farm.*, 1934, 80, 711.
- 210 SAPPINO (G.). — Il tallio. Nota XI. Il peso ed il contenuto idrico del timo e della tiroide nell'intossicazione cronica da tallio *Arch. Int. Pharmacol. Ther.*, 1936, 53, 14-48.
- 211 SCHEE (J.). — *Inaug-Diss, Tierärztl. Hochsch. Wien.* 1926. Cf. également *Wien Beitr. gerichtl. Med.*, 1928, 7, 14-31. Cité par BUSCHKE et PEISER (46).
- 212 SCHNEIDER (P.). — Anatomische befunde bei thalliumvergiftung. *Beitr. Gerichtl. Med.*, 1928, 7, 10-13. Cf. également Experimentelle studien über prothratierte thalliumvergiftung. *Beitr. Gerichtl. Med.*, 1929, 9, 1-24.
- 213 SCHOON (J.) et MASSART (L.). — L'influence des sels de thorium sur la respiration des levures de boulangerie. *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1951, 33, 508-513.
- 214 SCHLENK (F.). — Succinic deshydrogenase dans « The Enzymes, chemistry and mechanism of action », par SUMNER (J.B.) et MYRBACH (K.). Vol. II, 1^{re} partie, p. 316-328. *Academic Press, New-York*; 1951.

- 215 SCHULTE (F.). — Thallium poisoning of dogs. *Deutsch. Tierärztl Wschr.*, 1950, 57, 92-93.
- 216 SEBRYUNS (M.). et LAGASSE (A.). — Nouvelle contribution à l'étude histochimique de l'empoisonnement par le thallium; détection du toxique au microscope polarisant. *Ann. Med. Leg.*, 1951, 31, 469-473.
- 217 SEITZ (A.). — Experimentelle thalliumvergiftung. *Klin. Wschr.*, 1930, 1, 157-164.
- 218 SHAW (P.A.). — Toxicity and deposition of thallium in certain game birds. *J. Pharmacol.*, 1933, 48, 478-487. Cf. également. Toxicity, distribution and excretion of thallium. *Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med.*, 1933, 30, 488-489.
- 219 SHAW (P.A.). — Colorimetric determination of thallium. *Ind. Eng. Chem. Anal. Ed.*, 1933, 5, 93-95.
- 220 SLATER (E.C.). — The action of inhibitors on the system of enzymes which catalyse the aerobic oxydation of succinate. *Biochem J.*, 1949, 45, 8-13.
- 221 SOLIS-COHEN (S.) et GITTHENS (T.S.). — Pharmacotherapeutics. *Edit. Appleton Cy*, New-York, 1928, p. 722; cités par COOPER et ENGMAN (67).
- 222 SOLLMANN (T.). — *A manual of pharmacology and its applications to therapeutics and toxicology*, 7^e édit. 1948. Edit. SAUNDERS Cy, Philadelphie. (Voir article sur le thallium p. 993-995.)
- 223 SOULET (M.). — Etude de quelques problèmes de photométrie, propres au dosage des traces métalliques par spectrographie d'émission. *Comptes rendus du 15^e Congrès du G.A.M.S.*, Paris, Juin 1952.
- 224 SPITZER (R.). — Experimentelle beitrage zur kenntnis der thallium-alopecia. *Arch. Derm.* 1922, 140, 429-438.
- 225 STEPHENSON (R.P.). — One outflow recorder useful for detecting small amounts of vasopressin. *J. Physiol.*, 1948, 107, 162-164.
- 226 STICH (C.). — Colorimetrische bestimmung von thallium. *Pharm. Ztg.*, 1929, 74, 27.
- 227 STRECKER (W.) et de LA PENA (P.). — Uber die quantitative bestimmung des thalliums. *Ztschr. Anal. Chem.*, 1925, 67, 256-269.
- 228 STUZZI (F.). — Die toxikologische Endtdeckung des thalliums. *Ztschr. Anal. Chem.*, 1899, 38, 541.
- 229 SULTANOV (M.B.). — Zur frage der Massenverwendung des thalliums. *Venerol. (Russ.)*, 1928, 5, 1123-1128, cité par BUSCHKE et PEISER (46).
- 230 SWAIN (R.E.) et BATEMAN (W.G.). — Toxicity of thallium salts. *J. Biol. Chem.*, 1910, 7, 137-151.
- 231 TESTONI (P.). — Il tallio. V) Comportamento del tallio nell organismo. *Arch. Intern. Pharm. Ther.*, 1933, 44, 328-351.
- 232 TESTONI (P.). — Sul passaggio dei farmaci delle madre ad fete, esperienze con acetato talloso. *Arch. Intern. Pharm. Ther.*, 1936, 53, 29-43.
- 233 THYRESSON (N.). — The influence of dietary factors especially brewers yeast, cystine and B vitamins, on the course of chronic thallium poisoning in the rat. *Acta dermat. venereologica*, 1950, 30, 9-26.

- 235 THYRESSON (N.). — Experimental investigation on thallium poisoning; influence of thallium on tissue metabolism. *Acta dermat. venereologica*, 1950, 30, 417-441.
- 236 THYRESSON (N.). — Experimental investigation on thallium poisoning in the rat. Distribution of thallium especially in the skin and excretion of thallium under different experimental conditions. A study with the use of the radioactive isotope Tl 204. *Acta dermat. Venereologica*, 1951, 31, 3-27.
- 237 TRUFFI (G.). — L'azione dell'acetato di tallio sui peli del capillizio. 14 Congr. Dermat. Venezia. *Arch. Ital. Dermat.*, 1927, 1-88.
- 238 TRUFFI (G.). — Sulla alopecia da tallio. Il meccanismo d'azione del tallio nella produzione della alopecia nel bambino. *Giorn. Ital. Dermat.*, 1928, 69, 60-80.
- 239 TRUFFI (G.). — Sull'azione biologica dell'acetate di tallio. *Boll. Soc. Biol. sper.*, 1928, 3, 433-434.
- 240 TRUFFI (G.). — Über die biologische wirkung des thalliumacetats. *Dermat. Weschr.*, 1929, 409-412.
- 241 TRUFFI (G.). — Sull'azione biologica dell acetato di tallio. Nota in risposta à BUSCHKE et PEISER. *Giorn. Ital. Dermat.*, 1929, 70, 872-879.
- 242 TRUFFI (G.). — Azione biologica dell'acetato di tallio. *Arch. di Sc. Biol.*, 1929, 13, 271-319.
- 243 TRUHAUT (R.) et VINCENT (D.). — Contribution à l'étude du mécanisme de l'action toxique de l'insecticide D.D.T. - D.D.T. et système cholinestérasique chez les animaux supérieurs et les insectes. *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1948, 30, 694-699.
- 243 bis TRUHAUT (R.) et BOUDERIE (C.). — Microdosage du thallium dans les milieux biologiques par enrichissement et polarographie. *Bull. Soc. Chim. de France*, 1957, 11-12, 1504-1507.
- 244 URABE (S.). — *Acta dermat.* (Jap.), 1936, 27, 87, cité par HEYROTH (123).
- 245 VAN DOORSELAER (M.), EECKHOUT (J.) et GILLIS (J.). — L'analyse spectrochimique de solutions sur graphite. *Comptes rendus du 12^e Congrès du G.A.M.S.*, Paris, 1949, 51-57.
- 245 bis VASARELHYI (J. V.). — *Dermat. Wschr.*, 1928, 89, 1741-1744, et *Magyar Orv. Arch.*, 1929, 30, 34-88.
- 246 VASARHELYI (J. V.). — Zur frage der beeinflussbarkeit der thallium-wirkung durch extrakte drüsen, mit besonderer berücksichtigung der thymus. *Dermat. Ztschr.*, 1929, 56, 412-414.
- 247 VASARHELYI (J. V.). — Ein beitrage zur pathologie der thallium-vergiftung. *Dermat. Wschr.*, 1931, 92, 649-653.
- 248 VASSAUX (L.). — L'acétate de thallium en thérapeutique. *Thèse Doct. Med. Paris*, 1898.
- 249 VERNE (J.) et SANNIE (Ch.). — Recherches sur l'action des sels métalliques sur les cultures de tissu in vitro. *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1933, 15, 1024-1043. Cf. également : Recherches sur l'action des chlorures métalliques sur les cultures de tissus in vitro. II) Tissus hépatique, rénal et nerveux. *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1935, 17, 678-689.

- 250 VIGNOLO-LUTATI. — Alopecia sperimentali da acetato di tallio. *Giorn. Ital. Mal vener. Pell.* 1905, 33. Cité par BUSCHKE et PEISER (46).
- 251 VON GERLACH (W.). — Zeiss Nachrichten 1939, 176-188.
- 252 VUAILLE (J.). — Contribution à l'étude toxicologique du thallium. Thèse Doctorat Pharmacie, Lyon, 1930. Edit. Bosc et Rioux, Lyon.
- 253 WACHSMUTH (H.). — Une réaction très sensible : recherche du thallium et des alcaloïdes. *Chimie analytique*, 1947, 29, 276-278.
- 254 WARD (J.C.). — Thallium poisoning in sheep. *J. Am. Pharm. Assoc.*, 1930, 19, 556-559.
- 255 WARD (J.). — Thallium poisoning in migratory birds. *J. Am. Pharm. Assoc.*, 1931, 20, 1272-1276.
- 256 WEBER (K.) et RUKAVINA (J.). — Spektralno analiticke studije II kvantitativno odredivanje talija u organizmu. *Arxiv. za Kemij.*, 1947, 19, 93-100.
- 257 WEINIG (E.). — Die polarographische bestimmung des thalliums in leichenteilen. *Dtsch. Ztschr. ger. Med.*, 1944, 38, 199-202.
- 258 WEN CHAO MA et JUI WUMU. — Cytological changes in thyroid apparatus and spinal ganglia of rats treated with thallium. *Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med.*, 1929-1930, 27, 249-250.
- 259 WERNER (H.). — Thalliumvergiftung. *Med. Abt. Med. naturwiss. Ges. Münster i. westf. Sitzg.*, Décembre 1930, *Med. Klin.*, 1931, 263-264.
- 260 VUILLAUME (R.), DUFOUR (R.) et RULLIER (J.). — Doses mortelles de sulfate de thallium chez le campagnol et chez le cobaye. *C.R. Soc. Biol.*, 1944, 138, 370-372.
- 261 ZAHND (H.), ALFIN (R.) et SCHNEIDER (M.). — Labile sulfur; the use of thalious nitrate. *Ind. Eng. Chem. Anal. Ed.* 1941, 13, 44-45.

DEUXIÈME THÈSE

Propositions données par la Faculté

Mécanismes de la fixation de l'anhydride carbonique par les êtres hétérotrophes. — Carboxylation α et β

Vu et approuvé :

Paris, le 12 Juin 1952

Le Doyen de la Faculté des Sciences,

A. CHATELET

Vu

et Permis d'imprimer :

**Le Recteur de l'Académie
de Paris,**

Jean SARRAILH

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
INTRODUCTION	7

PREMIÈRE PARTIE

GÉNÉRALITÉS	13
CHAPITRE PREMIER. — <i>Propriétés physiques et chimiques du thallium ayant un intérêt biologique</i>	13
1° Propriétés physiques	14
2° Propriétés chimiques	14
3° Réactions analytiques	15
CHAPITRE II. — <i>Les effets toxiques du thallium</i>	19
1° Doses toxiques	20
2° Symptômes d'intoxication	21
3° Mécanismes de toxicité	27
a) Théorie endocrino-sympathique	27
b) Théorie locale	28
c) Théorie nerveuse	30
Conclusions	30

DEUXIÈME PARTIE

ÉTUDE DES EFFETS DU THALLIUM SUR L'ORGANISME IN TOTO	
CHAPITRE PREMIER. — <i>Détermination de la toxicité chez la Souris.</i>	31
Conclusions	36
CHAPITRE II. — <i>Influence du thallium sur la croissance et le maintien de l'équilibre pondéral. Recherche de substances antagonistes</i>	37
Conclusions	48
CHAPITRE III. — <i>Etude des effets alopeciants</i>	53
Conclusions	56

	Pages
CHAPITRE IV. — <i>Etude des variations de la composition chimique du sang au cours de l'intoxication expérimentale par les sels de thallium</i>	61
Conclusions	64
CHAPITRE V. — <i>Etude histo-physiologique des organes au cours de l'intoxication par les sels de thallium</i>	67
Conclusions	80
CHAPITRE VI. — <i>Influence du thallium sur la fonction thyroïdienne.</i>	85
1° Influence du thallium sur le métabolisme de base	86
2° Influence du thallium sur le poids de la thyroïde	91
Conclusions	93
CHAPITRE VII. — <i>Influence du thallium sur le cycle œstral des Rongeurs</i>	95
Conclusions	97

TROISIÈME PARTIE

ÉTUDE DES LOCALISATIONS ET DE L'ÉLIMINATION DU THALLIUM CHEZ L'ANIMAL

INTRODUCTION	99
CHAPITRE PREMIER. — <i>Etablissement d'une méthode de dosage spectrographique</i>	103
Principe	103
Appareillage optique	104
Montage électrique	106
Technique	107
Conclusions	118
CHAPITRE II. — <i>Localisations du thallium dans l'organisme au cours des intoxications expérimentales</i>	119
1° Intoxication aiguë	119
2° Intoxication subaiguë	122
a) Chien.	
b) Lapin.	
c) Rat.	
3° Intoxication chronique	125
a) Lapin.	
b) Rat.	
Conclusions	129
CHAPITRE III. — <i>Rythme d'élimination du thallium</i>	131
Conclusions	139

QUATRIÈME PARTIE

ÉTUDE DES EFFETS DU THALLIUM A L'ÉCHELLE CELLULAIRE

CHAPITRE PREMIER. — <i>Influence du thallium sur les mitoses</i>	141
Expérimentation sur les cellules méristématiques des racines d' <i>Allium Cepa</i>	142
Expérimentation sur le Rat néphrectomisé	149
Conclusions	151
CHAPITRE II. — <i>Etude des effets du thallium sur la respiration cellulaire</i>	153
Expérimentation sur la levure de boulangerie	153
Expérimentation sur des homogénats d'organes animaux...	156
Tissu hépatique	157
Tissu rénal	159
Tissu cardiaque	159
Expérimentation sur la peau	160
Influence de l'addition d'acide succinique sur les effets du thallium vis-à-vis de la respiration cellulaire	162
Conclusions	164
CHAPITRE III. — <i>Effets du thallium sur certains systèmes enzy- matiques</i>	165
1° Système enzymatique d'oxydation de l'acide succinique..	165
a) Système complet	165
b) Succino-déshydrogénase	167
2° Désaturase	168
3° Phosphatases	169
4° Cholinestérases	173
Conclusions	177

CINQUIÈME PARTIE

RECHERCHES SUR L'ACTION PHARMACODYNAMIQUE DES SELS DE THALLIUM

CHAPITRE PREMIER. — <i>Etude des effets du thallium sur le système nerveux autonome</i>	181
Modifications cardio-vasculaires	181
Sécrétion salivaire	189
Conclusions	189
CHAPITRE II. — <i>Etude des effets du thallium sur les fibres muscu- laires lisses ou striées</i>	193
1° Expérimentation sur l'intestin isolé	193
2° Expérimentation sur le cœur isolé	200

	Pages
3° Expérimentation sur l'utérus isolé	206
4° Expérimentation sur le muscle strié	206
Conclusions	211
CHAPITRE III. — <i>Etude de l'influence du thallium sur la destruction oxydative de l'adrénaline</i>	213
1° Oxydation de l'adrénaline dans du liquide de Tyrode...	213
2° Oxydation de l'adrénaline en présence de pulpe cardiaque.	214
Conclusions	218
DISCUSSION DES RÉSULTATS. — Conclusions générales	219
BIBLIOGRAPHIE	233
TABLE DES MATIÈRES	250

IMPRIMERIE DERMONT
22, RUE DU FOUR
PARIS-6° 31.1200

DÉPOT LÉGAL :
3° TRIMESTRE 1958

